Aus der Kinderklinik der Universität Tübingen
Ehem. Direktor: Professor Dr. med. K. Betke

# Untersuchungen zur Rolle der Ascorbinsäure bei der Entwicklung einer Hypertyrosinaemie bei Frühgeborenen

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen

vorgelegt von
Dorothea Leupold
aus Ahlten

1969

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41547613_0055

Aus der Kinderklinik der Universität Tübingen
Ehem. Direktor: Professor Dr. med. K. Betke

# Untersuchungen zur Rolle der Ascorbinsäure bei der Entwicklung einer Hypertyrosinaemie bei Frühgeborenen

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen

vorgelegt von
Dorothea Leupold
aus Ahlten

1969

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Dekan: Professor Dr. J. Hirschmann

1. Berichterstatter: Professor Dr. K. Betke
2. Berichterstatter: Professor Dr. J.R. Bierich

FOTODRUCK PRÄZIS Barbara v.Spangenberg KG • Tübingen

# INHALTSVERZEICHNIS


Seite

A Einleitung und Literaturübersicht ..... 1

1. Ernährung Frühgeborener ..... 1

2. Tyrosinstoffwechselstörung Frühgeborener ..... 1

3. Auftreten der Tyrosinstoffwechselstörung Frühgeborener .... 2
   - Abhängigkeit vom Eiweiß-Gehalt der Nahrung
   - Abhängigkeit vom Geburtsgewicht
   - Einfluß auf das Gedeihen der Kinder

4. Einfluß von Ascorbinsäure auf die Tyrosinstoffwechselstörung Frühgeborener ..... 2
   - Tyrosylurie
   - Hypertyrosinaemie

5. Einfluß einiger Hormone auf die Tyrosinstoffwechselstörung Frühgeborener ..... 4
   a) ACTH ..... 4
   b) Cortison ..... 4
   c) Hydrocortison ..... 4
   d) Glucagon ..... 5

6. Tyrosin-Abbau ..... 5
   - Übersicht, Schema
   - Tyrosin: 2-Oxoglutarat-Transaminase
   - p-Hydroxyphenylpyruvat Oxydase

7. Fragestellung ..... 10

B Methode ..... 11

1. Prinzip ..... 11

2. Reagenzien ..... 11

3. Durchführung ..... 12

Seite

C Untersuchungsbedingungen und Probandengruppen ..... 14

1. Vergleich Alete Initial$^{R}$ - Multival$^{R}$ ..... 14

2. Vergleich Kontroll-Gruppe - Gruppe mit oraler Vit. C-Zufuhr von 50 mg ..... 15

3. Vergleich Kontrollgruppe - Gruppe mit oraler Vit. C-Zufuhr von 75 mg ..... 15

4. iv.-Belastung mit 250 mg Vit. C ..... 15

D Ergebnisse ..... 16

E Besprechung der Ergebnisse ..... 61

F Zusammenfassung ..... 64

G Literaturverzeichnis ..... 65

# A EINLEITUNG

Seit etwa 30 Jahren wird bei der Aufzucht von Frühgeborenen ein Phaenomen diskutiert, das zu den sog. "Adaptationsstörungen der Neugeborenenzeit" gerechnet werden kann. Es handelt sich um die Tyrosinstoffwechselstörung Frühgeborener (39).

Diese Störung steht in direkter Abhängigkeit zur Nahrung, d.h. zum angebotenen Eiweiß. Sie ist begründet in einem Mißverhältnis zwischen Eiweiß-Zufuhr und Fähigkeit des Organismus, das mit der Nahrung angebotene Tyrosin oxydativ abzubauen.

## 1. Ernährung von Frühgeborenen

Die an der Universitäts-Kinderklinik Tübingen für Frühgeborene verwendeten Nahrungen sind in der Regel Süßmilchen, die an Frauenmilch adaptiert sind, oder Diätmilchen, die meistens in ihrem Fettgehalt gegenüber der Frauenmilch reduziert sind, aber einen wesentlich höheren Eiweiß-Gehalt haben. Die Eiweiß-Menge variiert bei den einzelnen Praeparaten zwischen 1.7 und 3.0 Gramm pro 100 ml trinkfertiger Nahrung.

## 2. Tyrosinstoffwechselstörung Frühgeborener

Die Tyrosinstoffwechselstörung Frühgeborener äußert sich in einer Tyrosylurie (38, 39, 40) und einer Hypertyrosinaemie (3, 6, 8, 19, 35, 45). Bei allen Untersuchergruppen waren ca. 30% der Kinder von der Stoffwechselstörung betroffen. Die Tyrosinkonzentrationen umfaßten Werte von 10-65 mg% im Blut. Als Hypertyrosinaemie werden in dieser Arbeit nur Fälle bezeichnet, bei denen der Tyrosin-Spiegel an mehreren Tagen Werte von mehr als 10 mg% betrug.

Eine eindeutige Beziehung zwischen dem Geburtsgewicht der Kinder und dem Auftreten der Hypertyrosinaemie konnte nicht festgestellt werden (3, 8, 35). Einige Autoren berichten allerdings, daß kleinere Kinder häufiger betroffen seien (41, 46).

## 3. Auftreten der Tyrosinstoffwechselstörung Frühgeborener

Die Störung tritt meistens am Ende der ersten Lebenswoche auf, da in der Regel dann die dem Gewicht entsprechende Nahrungsmenge voll zugeführt wird, manchmal aber auch erst später. Der Stoffwechseldefekt wird im allgemeinen erst bei einer Eiweiß-Zufuhr von mehr als 4g/kg/Tag manifest (38), ist jedoch auch schon bei Eiweiß-Mengen von 2.3g/kg/Tag beobachtet worden (3). Der Tyrosinspiegel im Blut erreicht frühestens am 4.-6. Lebenstag Werte über 10 mg% (3, 45, 46). Ein spontaner Rückgang erfolgt in der Regel in der 2.-3. Lebenswoche, kann aber vereinzelt auch später eintreten. Spätestens tritt er in der 5.-7. Lebenswoche ein. Mathews und Partington (45) geben den 35., Menkes und Avery (46) den 45. und Bremer und Mitarb. (3) den 48. Lebenstag als spätesten Zeitpunkt für die Dauer der Tyrosinspiegel-Erhöhung im Blut in ihren Untersuchungsreihen an.

Über den Einfluß der Hypertyrosinaemie auf das Gedeihen der Kinder herrschen geteilte Meinungen. Menkes und Avery (46) stellten fest, daß die Kinder mit hohen Blutspiegeln schlechter gediehen, Partington und Mathews (51) sowie Hönscher (Diss., Tübingen 1966) konnten diese Aussage nicht bestätigen. Bei einer neueren, umfassenden Untersuchung von Avery et al. (1) konnte weder im Gedeihen noch im allgemeinen Verhalten ein Unterschied zwischen Kindern mit erhöhten Tyrosin-Blutspiegeln gegenüber solchen mit normalen Werten festgestellt werden.

## 4. Einfluß von Ascorbinsäure auf die Tyrosinstoffwechselstörung Frühgeborener

Außer der Eiweiß-Menge spielt die Ascorbinsäure-Zufuhr eine Rolle in der Ausbildung des Stoffwechseldefekts. Dieser Faktor ist allerdings in seiner Bedeutung noch umstritten.

Bereits Levine et al. (39) wiesen 1939 daraufhin, daß die von ihnen beschriebene Tyrosylurie der Frühgeborenen bei einer Vit. C-armen Diät auftrat. Bei ausgetragenen Kindern konnte sie durch Anreichern der Nahrung mit Phenylalanin und Tyrosin ausgelöst werden (38). Bei beiden Gruppen von Kindern verschwand die Tyrosylurie auf Vit. C-Gaben.
Unabhängig von diesen Untersuchungen fanden Sealock und Silberstein (58) im gleichen Jahr eine experimentell auslösbare Alkaptonurie bei Meerschweinchen, die eine Vit. C-arme Nahrung mit Zusatz von Tyrosin erhielten. Auch hier verschwand die Ausscheidung sofort auf Gaben von 5 mg Ascorbinsäure täglich.

Die Wirkung von hohen Dosen Vit. C auf die Hypertyrosinaemie bei Frühgeborenen war ähnlich. Light et al. (41) konnten einen prompten Abfall des Tyrosinspiegels erzeugen. Bei Tosberg und Bremer (63) trat unter zusätzlicher oraler Vit. C-Zufuhr eine Erhöhung der Tyrosin-Konzentration gar nicht auf. Andere Autoren wie Mathews und Partington (45) und Menkes und Avery (46) konnten diesen Effekt nicht erzielen.

Die Ursache für das Auftreten der Tyrosylurie sahen Levine et al. (38, 39) in einem verminderten Ascorbinsäure-Gehalt des Gewebes Frühgeborener. Sie stellten fest, daß der Ascorbinsäure-Gehalt des Plasmas gleich Null war, wenn die Kinder über eine bestimmte Zeit Vit. C-arm ernährt worden waren.

Schon früher (62, 64) war behauptet worden, daß der Vit. C-Gehalt im Gewebe Frühgeborener niedriger sei als bei ausgetragenen Neugeborenen.

Aufgrund dieser Arbeiten und der Tatsache, daß eine Tyrosylurie bei skorbutkranken Meerschweinchen (57, 59) und beim menschlichen Skorbut auftritt (20, 48, 53), wurde die Wirkung der Ascorbinsäure bei der Beseitigung der Tyrosylurie als Beweis für eine bestehende Hypovitaminose gedeutet. Mathews und Partington (45) konnten dagegen mit Untersuchungen an Leukocyten beweisen, daß Frühgeborene keinen erniedrigten Ascorbinsäure-Gewebsspiegel haben.

In der Folgezeit machten Untersuchungen über die Rolle der Ascorbinsäure beim Tyrosin-Abbau deutlich, daß es sich nicht um eine physiologische sondern um eine pharmakologische Wirkung handelt (11, 29, 34, 41, 56).

## 5. Einfluß einiger Hormone auf die Tyrosinstoffwechselstörung Frühgeborener

### a) ACTH

Levine et al. (37) wurden durch frühere Untersuchungen über die Beziehungen zwischen Ascorbinsäure und NNR-Funktion veranlaßt, den Einfluß von ACTH und Corticosteroiden auf den Tyrosin-Abbau zu prüfen.

Der Ascorbinsäure-Gehalt der Hypophyse und der Nebennieren ist wesentlich höher als der anderer Gewebe (17, 54). Ein deutlicher Konzentrationsabfall kann in der Nebenniere nach ACTH-Gaben festgestellt werden (54).

Bei ihren Versuchen fanden Levine et al. (37), daß die bei Frühgeborenen mit proteinreicher, Vit. C-armer Diät auftretende Tyrosylurie durch die Applikation von ACTH über eine Dauer von 5 Tagen in jedem Falle zum Verschwinden gebracht werden kann.

### b) Cortison

Die gleichen Autoren gaben Cortison wobei die Wirkung inkonstant war. Andere Corticosteroide wie Desoxycorticosteron und Dehydrocorticosteron waren unwirksam.

Nitowsky et al. (49) konnten bei Frühgeborenen keine Beseitigung der Tyrosylurie mit Cortisongaben von insgesamt 250-350 mg über eine Dauer von 10-14 Tagen erzielen.

### c) Hydrocortison

Daß die NNR-Hormone einen Einfluß auf das Tyrosin-oxydierende-System haben, zeigten die Versuche von Lin und Knox (42). Sie fanden eine Aktivitätssteigerung nur bei intakten, nicht dagegen bei adrenalektomierten Ratten. Als wirksamen Faktor wiesen sie das Hydrocortison nach. Andere Autoren bestätigten dieses Ergebnis.

Über den Wirkungsmechanismus soll weiter unten berichtet werden.

d) Glucagon

1956 entdeckten Kretchmer et al. (31) eine Aktivitätszunahme des Tyrosin-oxydierenden-Systems nach Nahrungskarenz. Diese Entdeckung wies auf ein weiteres Hormon hin, das einen Einfluß auf den Tyrosin-Abbau hat. Es handelt sich um das Glucagon (12).

Auf Einzelheiten wird später eingegangen.

## 6. Tyrosin-Abbau

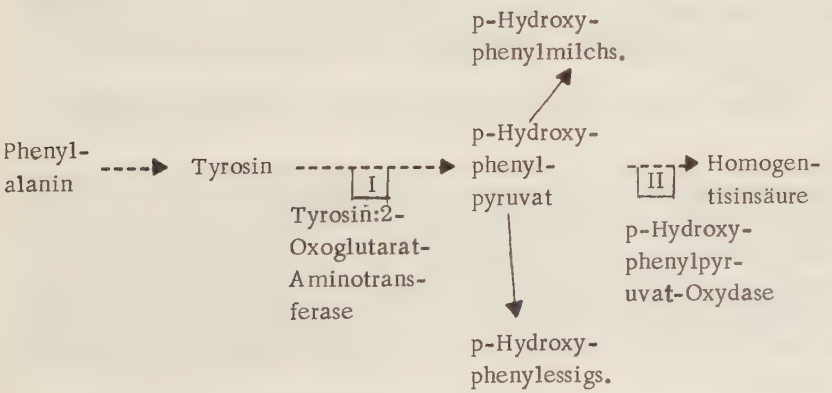
Im Organismus erfolgt ein vollständiger oxydativer Abbau des mit der Nahrung zugeführten oder aus Phenylalanin entstandenen Tyrosins zu Acetessigsäure und Fumarat.

Der erste Schritt ist eine Transaminierung von Tyrosin zu p-Hydroxyphenylpyruvat (p-HPP). Das katalysierende Enzym ist die Tyrosin:2-Oxoglutarat-Aminotransferase. $\alpha$-Ketoglutarat ist der Acceptor der Aminogruppe.

Der zweite Schritt ist die Oxydation der p-HPP zu Homogentisinsäure. Diese Reaktion wird von der p-HPP-Oxydase katalysiert und verläuft in vitro nur in Gegenwart von reduzierenden Substanzen wie Ascorbinsäure oder 2, 6-Dichlorophenolindophenol.

Die Homogentisinsäure wird in Gegenwart von $Fe^{++}$ vollständig zu Acetessigsäure und Fumarat oxydiert.

Die für diese Arbeit wesentlichen Schritte sind in dem folgenden Schema wiedergegeben:



Bei der Tyrosinstoffwechselstörung Frühgeborener liegt ein vorübergehender Mangel der Enzymaktivität bei I und II (46) vor. Infolgedessen findet man bei den Kindern eine Ausscheidung von Tyrosin, p-Hydroxyphenylessigsäure, p-Hydrooxyphenylpyruvat und p-Hydroxyphenylmilchsäure im Urin. Die p-Hydroxyphenylessigsäure entsteht möglicherweise infolge einer nicht-enzymatischen Umwandlung aus der p-HPP

Tyrosin : 2 - Oxoglutarat-Aminotransferase

Dieses Enzym liegt im foetalen Organismus z. T. in inaktiver Form vor (10). Nach der Geburt steigt die Aktivität an (10, 33, 60). In vivo läßt sich die Enzymaktivität durch eine Erhöhung des Tyrosin-Blutspiegels erheblich steigern (24, 27, 30). Eine Aktivitätssteigerung ist experimentell auch durch Injektion von L-Tyrosin zu erzeugen (42). Sie ist allerdings nur möglich in Gegenwart von NNR-Hormonen. Bei adrenalektomierten Ratten fehlt dieser Effekt.

Ohne Hydrocortisongabe zeigt L-Tyrosin einen Repressor-Effekt bei adrenalektomierten Tieren, d. h. eine Neu-Synthese der Tyrosin-Aminotransferade ist fast völlig aufgehoben (23)

Lin und Knox (43) nahmen als Erklärung für die Tatsache, daß der größte Effekt bei kombinierter Gabe von Tyrosin und Hydrocortison eintrat, die Summation von 1) stressbedingter Freisetzung von Corticosteroiden und 2) einer spezifischen Substrat-Induktion an.
Den gleichen induktiven Effekt fanden sie auch bei anderen Enzymen.

Auch Kenney und Flora (24) berichteten über den Einfluß von Aminosäure-Injektionen auf die Aktivität der Tyrosin-Aminotransferase und vermuteten, daß die Aktivitätssteigerung zurückzuführen sei entweder auf eine Veränderung der Sekretion von NNR-Hormonen, die durch die Verabreichung eines unspezifischen Substrates erfolge - im Sinne eines Stress - oder auf die Potenzierung der Wirkung kleiner Hormondosen, wobei der Mechanismus noch nicht klar war.
In der Folgezeit beschäftigten sich mehrere Untersuchergruppen mit dieser Frage.

Die Entdeckung von Kretchmer et al. (31), daß bei Ratten eine Aktivitätssteigerung infolge Nahrungskarenz auftrat - ebenfalls als Stress gedeutet - führte die Arbeitsgruppe um Greengard, die 1966 die Kretchmerschen Befunde bestätigte und eine Steigerung der Hydrocortison-induzierten Enzymaktivität feststellte (13), zu der Annahme, daß das Hydrocortison ein notwendiger, aber nicht allein ausreichender Faktor für die Entwicklung der Tyrosin-Aminotransferase sei (14).

Die Tyrosin-Aminotransferase erscheint zum Zeitpunkt der Geburt (60). Etwa 2 Stunden nach der Geburt erreicht der Blutzuckerspiegel ein Minimum (5). Die Sekretion von Glucagon steht in einem umgekehrt proportionalen Verhältnis zur Höhe des Blutzuckerspiegels (65)

Diese 3 Fakten veranlaßten Greengard und Baker (12), gefütterten Ratten Glucagon zu injizieren. Sie konnten damit die gleiche Aktivitätssteigerung hervorrufen, wie sie nach Nahrungskarenz auftrat.
1967 wiesen Greengard und Dewey (14) dann endgültig nach, daß die praenatale Entwicklung der Tyrosin-Aminotransferase und anderer Enzyme durch Glucagon-Gaben hervorgerufen werden kann.

Über die Wirkung von Glucagon und Hydrocortison auf die Tyrosin-Aminotransferase berichten auch Csanyi et al. (4). Versuche an adrenalektomierten Ratten ergaben, daß die Erhöhung der Enzymaktivität wesentlich größer war, wenn das Glucagon zusammen mit oder kurz nach Gaben von Hydrocortison appliziert wurde.

Es handelt sich bei der durch Glucagon hervorgerufenen Induktion um eine ähnliche hormonelle Stimulierung wie bei der Induktion durch Hydrocortison. Beide Hormone wirken über eine gesteigerte - oder nicht gehemmte - Synthese von Ribonukleinsäure (RNS), wie Untersuchungen über die Hemmung der Enzyminduktion mit Aktinomycin D bewiesen. Beide Hormone wirken für sich allein, haben aber in Kombination einen potenzierten Effekt (13).
Das spricht für die Annahme, daß sie einen unterschiedlichen Wirkungsmechanismus haben. Csanyi et al. (4) nehmen an, daß zwei Reaktionen die Anhäufung von Tyrosin-Aminotransferase einschränken (limiting reactions). Beide Systeme sind abhängig von RNS. Wenn das erste System durch Hydrocortison überwunden ist, erfolgt eine Aktivitätssteigerung. Gleichzeitig setzt das andere Hemmsystem ein. Dieses ist schon durch kleine Glucagon-Dosen zu durchbrechen und ein wesentlich größerer Aktivitätsanstieg, als er mit Glucagon allein, selbst in hoher Dosierung, möglich wäre, ist die Folge.

Wirkungsmechanismus der Hydrocortison-Induktion:

Mit einer radio-immunologischen Methode konnte Kenney (22) zeigen, daß es sich bei der Hydrocortison-Induktion der Tyrosin-Aminotransferase um eine Steigerung der Neusynthese von Apoenzym handelt. Damit bestätigte er die Annahme von Kretchmer et al. (31), daß die geringe Aktivität des Tyrosin-oxydierenden-Systems auf einen Mangel an Transaminase-Apoenzym zurückzuführen sei, sowie von Kretchmer und McNamara (33), die Versuche mit foetalen Rattenlebern unternahmen.

Der Aktivitätsanstieg des Enzyms kann durch Inhibitoren der Proteinsynthese wie Ethionin (44) und Puromycin (9, 15) gehemmt werden. Aktinomycin D - als Hemmer der RNS-Synthese - verhindert ebenfalls die Neusynthese von Apoenzym.

Die Versuche von Greengard et al. (15) haben ergeben, daß durch Hydrocortison-Induktion zuerst eine Synthese von RNS und in einer zweiten Phase die Synthese von Enzymprotein erfolgt.

Den Unterschied zwischen Glucagon und Hydrocortison sehen Greengard und Dewey (14) darin, daß Glucagon auf die praenatale Bildung des Enzyms wirkt, während Hydrocortison einen induktiven Effekt auf die postnatale Aktivitätssteigerung hat. Diese Vermutung wird bestätigt durch die früheren Befunde von Sereni et al. (60), die mit praenataler Gabe von Cortison keine Aktivitätsentwicklung gefunden hatten.

Die Tyrosin-Aminotransferase benötigt als Coenzym das Pyridoxalphosphat. Holten et al. (18) sind der Meinung, daß als Ursache für die Hemmung der Enzymaktivität durch Inkubation mit einzelnen Aminosäuren ein Verlust des Coenzyms angesehen werden kann. Im Gegensatz zu Knox (26) konnten die Autoren eine Hemmung der Aktivität durch Aktinomycin nachweisen. Sie schließen daraus, daß die Induktion der Transaminase durch Pyridoxin identisch ist mit der Induktion, die durch Glucocorticoide (15, 22) und Protein-Hormone erfolgt.

Die p-Hydroxyphenylpyruvat (= p-HPP)-Oxydase katalysiert im Tyrosin-Abbau den Schritt p-HPP ---► Homogentisinsäure.

Im foetalen Organismus ist die Aktivität des Enzyms nur gering (10, 32, 60). Sie steigt nach der Geburt an. Die Geschwindigkeit des Anstiegs ist bei den einzelnen Säugetieren unterschiedlich (10). Bei Ratten nimmt die Aktivität nur langsam, bei Meerschweinchen schnell zu. Eine Erklärung für diesen Unterschied sehen die Untersucher in der größeren Reife der Meerschweinchen zum Zeitpunkt der Geburt.

Kretchmer und Mitarb. (32) haben schon 1957 bei Untersuchungen an Leberhomogenaten von menschlichen Foeten, Neugeborenen und Erwachsenen festgestellt, daß die Fähigkeit zum Tyrosin-Abbau eine Funktion des Reifegrades der Leber ist.
Der vorübergehende Aktivitätsmangel beruht einerseits auf einer primär niedrigen Konzentration des Enzyms in der Leber junger Säugetiere, andererseits

darauf, daß das Enzym hauptsächlich in inaktiver Form vorliegt (10, 46). Im Laufe der Leberreifung nimmt der aktive Anteil immer mehr zu.

Experimentelle Untersuchungen haben bewiesen, daß der inaktive Teil des Enzyms durch reduzierende Substanzen wie Ascorbinsäure, 2,6-Dichlorophenolindophenol (DCPP) und Coenzym $Q_{10}$ aktiviert werden kann (10, 36, 66). Über die Wirkung der Reduktionsmittel soll später gesprochen werden.

Durch Verfütterung von Tyrosin oder p-HPP kann eine Hemmung der Enzymaktivität eintreten. Es handelt sich dabei um eine Hemmung durch das eigene Substrat, p-HPP (16, 66, 68).
Der Mechanismus der Substrathemmung kann auf folgende Weise erklärt werden: Durch das vermehrte Angebot von Tyrosin wird die Aktivität der Tyrosin-Aminotransferase induktiv erhöht (24, 27, 28, 30). Dadurch tritt ein Überangebot an p-HPP auf, das durch Oxydation die Aktivität der p-HPP-Oxydase vermindert (27, 68). Daß die p-HPP der hemmende Faktor ist, bewiesen Versuche von Zannoni und La Du (67), die Meerschweinchen p-HPP injizierten und damit die Enzymaktivität hemmten.

Die gleichen Autoren (66) haben mit Verbindungen, die dem p-HPP chemisch analog sind, versucht, eineEnzymhemmung zu erreichen. Dabei stellte sich heraus, daß alle als Inhibitoren wirksamen Substanzen eine Phenylgruppe und eine Seitenkette mit einer Carbonyl- oder freien Aldehydgruppe besaßen. Sie vermuteten, daß Nebenprodukte, die diese Reaktionsgruppen enthalten, für die Substrathemmung verantwortlich seien.

Schon die ersten Untersuchungen über Tyrosylurie bei Frühgeborenen und jungen Säugetieren weisen eine Beseitigung dieses Stoffwechseldefekts durch Ascorbinsäure auf (38, 39).
Beim Skorbut fand Rienits (52) eine verminderte Aktivität der p-HPP-Oxydase. Auch die Ergebnisse von Goswami und Knox (10), die eine Aktivitätssteigerung der p-HPP-Oxydase in foetaler Rattenleber durch Inkubation mit reduzierenden Substanzen wie GSH und DCPP erzielen konnten, deuteten daraufhin, daß die Hemmung auf einen Oxydationsvorgang zurückzuführen sei.

1963 wiesen Goswami und Knox (11) nach, daß die p-HPP-Oxydase ein eisenhaltiges Enzym ist. Dabei liegt das Eisen im aktiven Zustand des Enzyms als $Fe^{++}$ vor. Die Inaktivierung beruht vermutlich auf einer Oxydation des Eisens, die durch die Reduktionsmittel wie Ascorbinsäure, DCPP und GSH rückgängig gemacht wird.

## 7. Fragestellung

In der vorliegenden Arbeit sollte der Einfluß von Ascorbinsäure auf den Tyrosinstoffwechsel Frühgeborener, die eine Diät mit sehr hohem Eiweiß-Gehalt bekamen, geprüft werden.

In den Tabellen werden außer den Serum-Konzentrationen von Tyrosin auch noch die Werte für Phenylalanin und Tryptophan mit angegeben. Die Mitbestimmung dieser beiden Aminosäuren ergibt sich aus der Methode. Die in Beziehung erhaltenen Ergebnisse sollen in der vorliegenden Arbeit nicht diskutiert werden.

# EIGENE UNTERSUCHUNGEN

## B METHODE

### 1. Prinzip

Wir arbeiteten nach der Mikromethode von La Du u. Mitarb. (35), bei der Tyrosin, Phenylalanin und Tryptophan im enteiweißten und neutralisierten Blut durch Zugabe von Schlangengift-L-Aminosäure-Oxydase in α-Ketosäuren überführt werden. In Anwesenheit von Borat-Ionen in Arsenat-Puffer liegt das Gleichgewicht der Keto-Enol-Tautomeren praktisch vollständig auf der Seite der Enolform, die im UV-Bereich charakteristische und für die Phenylbrenztraubensäure, p-Hydroxyphenylbrenztraubensäure und Indolylbrenztraubensäure unterschiedliche Absorptionsmaxima hat. Die Extinktion wurde gemessen. Die Methode ist etwas modifiziert worden (3).
Die Messungen wurden im PMQ II Spektralphotometer (Zeiss, Oberkochen) in MT 2 Kuvetten durchgeführt.

### 2. Reagenzien

- Natriumphosphatpuffer, 0.2 molar, pH 6.5.
- Borat-Arsenat-Puffer pH 6.5
  1 Mol Borsäure und 2 Mol Arsenat wurden in 900 ml Aqua dest. gelöst, mit konzentrierter HCl auf pH 6.5 gebracht und auf 1000 ml aufgefüllt.
- Schlangengift-L-Aminosäure-Oxydase
  Das Gift von Crotalus adamanteus wurde von Miami Serpentarium Lab., Miami, bezogen.
  Wir stellten eine Suspension her, die 10 mg/ml enthielt, zentrifugierten und verwendeten den abpippettierten, klaren Überstand für die Untersuchung.

## 3. Durchführung

Aus der Ferse wurde mit geeichten Blutzuckerpipetten 0.1 ml Blut entnommen und in Zentrifugengläser mit 0.2 ml physiologischer Kochsalzlösung einpipettiert. Nach sorgfältigem Ausspülen der Pipetten wurden zur Enteiweißung 0.1 ml Perchlorsäure hinzugefügt. Diese Mischung wurde eine Stunde lang bei $4^{o}$ C im Kühlschrank aufbewahrt. Anschließend wurde eine halbe Stunde lang bei 3000 g zentrifugiert. Vom Überstand wurden 0.2 ml in ein anderes Zentrifugenglas abpipettiert. Die Neutralisation auf pH 6-9 erfolgte mit durchschnittlich 0.25 ml einer 14% KOH. Um eine vollständige Fällung der $KClO_4$ zu gewährleisten, kamen die Proben für eine halbe Stunde in den Kühlschrank. Von dem durch 10 Minuten langes Zentrifugieren gewonnenen Überstand wurden 0.105 ml abpipettiert und zur Messung verwendet.

In die Kuvetten wurden nacheinander einpipettiert:

| | | |
|---|---|---|
| Na-Phosphat-Puffer | pH 6.5 | 0.035 ml |
| Borat-Arsenat-Puffer | pH 6.5 | 0.175 ml |
| Probenvolumen | | 0.105 ml |

Die Vergleichskuvette wurde anstelle des Serums mit Aqua dest gefüllt.

Der Inhalt der Kuvetten wurde durch kräftiges Schütteln gemischt und für 15 Minuten stehen gelassen, um Nebenreaktionen zwischen dem Serum und den Puffern bis zu einem Gleichgewicht ablaufen zu lassen. Dann wurde jeder Kuvette 0.035 ml Schlangengift hinzugefügt. Nach sorgfältigem Durchmischen wurde 30 Sekunden nach Reaktionsbeginn die Extinktion bei 308 mμ gemessen. Die Messung wurde im Abstand von 45 Sekunden wiederholt. Zwischendurch wurde im Abstand von jeweils 15 Sekunden bei 330 bzw. 350 mμ gemessen. Die Bestimmung wurde fortgesetzt, bis kein wesentlicherExtinktionsanstieg mehr erfolgte. Die Zeitdauer lag durchschnittlich bei 30 Minuten. Aus den Anfangswerten wurde der Nullpunkt der Reaktion extrapoliert. Die Extinktionsänderung wurde für die Berechnung benutzt.

## 4. Berechnung

Sie erfolgte nach den Formeln: (3)

| | |
|---|---|
| $X = 2.33\ B - 0.187\ A - 3.32\ C$ | $X \times 21.4$ = mg% Tyrosin |
| $Y = 1.18\ A - 2.21\ B - 2.09\ C$ | $Y \times 36.3$ = mg% Phenylalanin |
| $Z = C - 0.047\ X$ | $Z \times 30.6$ = mg% Tryptophan |

A = Extinktionsänderung bei 308 mμ
B = Extinktionsänderung bei 330 mμ
C = Extinktionsänderung bei 350 mμ.

## C UNTERSUCHUNGSBEDINGUNGEN UND PROBANDENGRUPPEN

Für die Untersuchungsreihen wurden nur gesunde Frühgeborene mit einem Geburtsgewicht über 1000 g genommen. Die Messungen begannen frühestens am 5. Lebenstage, da vorher ein ausreichendes orales Angebot an Eiweiß nicht immer gewährleistet war. In der Regel wurde die Untersuchung am Ende der zweiten Lebenswoche abgebrochen, wenn nicht eine besondere Fragestellung Messungen über diesen Zeitraum hinaus erforderlich machte. Da es sich nicht um Verlaufskontrollen über die Dauer der Hypertyrosinaemie handelt, wurde bei einigen Probanden die Untersuchung abgebrochen, obwohl der Tyrosinspiegel noch erhöht war.

Es wurden insgesamt 410 Bestimmungen an 66 Kindern durchgeführt. 3 der Kinder mußten bei der Auswertung der Ergebnisse ausgeschlossen werden, weil sie entweder auf Muttermilch umgesetzt worden waren oder weil die Meßergebnisse infolge technischer Schwierigkeiten ungenau waren.

### 1. Vergleich Multival[R 1)] - Alete Initial[R 2)]

Der Blutspiegel der drei zu untersuchenden Aminosäuren wurde anfangs in dreitägigem Abstand, später täglich bestimmt.

---

1) Multival ist eine adaptierte Milch, enthaltend: EW 1.72%, Pflanzenfett 3.3%, Laktose 6.8%, Mineralsalze 0.38%, Calc. 0.075%, Phosph. 0.05%, Fe Spur, Vitamine pro Liter Nahrung: A 2640 IE, $B_1$ 0.69 mg, $B_2$ 1.06 mg, C 50 mg, $D_3$ 400 IE, α-Tocopherol 7.7 IE, Niacinaequ. 7.4 mg, Pantothensäure 2.6 mg.

2) Alete Initial ist eine fettarme Diätmilch mit einem Gehalt an Protein 3.0%, Fett 1.5%, KH 10.6%, Mineralstoffe 0.5%. Vitamine: A 150 IE, $B_1$ 0.04 mg, $B_6$ 0.03 mg, Niacin 0.4 mg, Pantothenat 0.4 mg, Folsäure 0.008 mg, C 5.0 mg, E 1.0 mg.
Diese Angaben beziehen sich auf 100 ml trinkfertiger Nahrung.

2. Vergleich einer Gruppe von Kindern, die 50 mg Vit. C pro 100 ml Nahrung in Form von Cebion$^{R}$-Tropfen erhielten, mit einer Gruppe ohne orale Vitamin-Zufuhr.
Die Dosierung der Cebion Tr. richtete sich nach den Erfahrungen, die in einer früheren Arbeit (63) gemacht wurden. Entsprechend dem höheren Eiweiß-Gehalt der in dieser Untersuchungsreihe verwendeten Nahrung wurde die Cebion-Dosis erhöht.

3. Vergleich einer Gruppe, die 75 mg Vit. C pro 100 ml Nahrung erhielt, mit einer Kontrollgruppe.

4. Intravenöse Belastung mit 250 mg Vit. C bei 8 Kindern, die eine Hypertyrosinaemie entwickelt hatten. Davon hatten 4 Kinder bereits oral Cebion Tr. erhalten.

## D ERGEBNISSE

### a) Vergleich Multival$^{R}$ - Alete Initial$^{R}$

Die Ergebnisse sind in den Tabellen IV, V und VI zusammengefaßt. Die einzelnen Werte gehen aus den Tab. I, II Gr. 1 und III Gr. 1 hervor. Die Zahl der erhöhten Tyrosinwerte zeigt mit 53% bei der eiweißreichen Diät gegenüber 13.3% bei der eiweißarmen Nahrung einen eindeutigen Unterschied. In Tab. IV ist die Gesamtzahl der mit Alete Initial ernährten Kinder aufgenommen, ohne Berücksichtigung der zusätzlichen Vit. C-Zufuhr. Tab. VI enthält ausschließlich Kinder, die keinen Zusatz von Vit. C erhielten.
Die Abb. 1 und 3 veranschaulichen die Häufigkeitsverteilung der bei den Kindern aus Tab. V und VI gemessenen Tyrosinwerte. Bei den Kindern, die mit Multival ernährt wurden (Abb. 1), liegt der Tyrosinspiegel in der Mehrzahl der Fälle zwischen 2 und 6 mg%. Die Kurve zeigt dann einen abrupten Abfall. Einzelfälle erreichen Werte bis 17 mg%. Die Werte der Kinder, die Alete Initial bekamen, zeigen eine Konzentration zwischen 3 und 8 mg% mit einem starken aber stufenweisen Abfall sowie einen Wiederanstieg mit Konzentration zwischen 20 und 25 mg%. Der Abfall erfolgt dann ganz allmählich. Der höchste gemessene Wert beträgt 39.65 mg% (Pat. H.W., Tab. II Gr. 1, Nr. 15).

In Abb. 2 und 4 ist die Tyrosinkonzentration im Verhältnis zum Alter der Kinder aufgetragen. Bei den Fällen mit eiweiß-armer Diät liegen die höchsten Werte (über 6 mg%) zwischen dem 6. und 14. Lebenstag (Abb. 2).
Abb. 4 zeigt die Werte bei Fällen mit eiweißreicher Diät. Der Streubereich ist wesentlich größer. Auch jenseits der zweiten Lebenswoche weist noch eine erhebliche Anzahl von Kindern Tyrosinspiegel über 20 mg% auf.

### b) Untersuchungen über den Einfluß von Vit. C

#### 1) Orale Zufuhr von 50 mg/ 100 ml Alete Initial $^{R}$

In dieser Reihe bekamen 8 Kinder Vit. C. Die Ergebnisse gehen aus den Tabellen VII und X hervor. Einzelwerte sind in Tab. II, Gr. 2 und Tab. III, Gr. 2 gezeigt.

Es entwickelte sich in dieser Versuchsreihe - im Gegensatz zu anderen Arbeiten (41, 63) - trotz einer höheren Dosis Vit. C als von beiden Untersuchergruppen gegeben wurde, in 2 Fällen eine Hypertyrosinaemie, wobei die Tyrosinspiegel bereits am 8. Lebenstage über 10 mg% lagen.
Abb. 5 veranschaulicht die Häufigkeitsverteilung der gemessenen Tyrosinspiegel. Es findet sich eine Konzentration der Werte zwischen 2 und 8 mg% mit langsamem Abfall. Der höchste gemessene Wert beträgt 28.40 mg% (Pat. M.J., Tab. II, Gr. 2, Nr. 2).
Die Altersabhängigkeit ist aus Abb. 6 zu ersehen. Am 7. und 8. Lebenstag steigen die Werte an und fallen nach dem 13. Lebenstage wieder ab. Am 16. Lebenstage sind die Untersuchungen abgebrochen worden. Zu diesem Zeitpunkt war der erhöhte Tyrosinspiegel bei einem Kind bereits wieder zur Norm zurückgekehrt, bei dem anderen betrug er noch 13.29 mg%.

Die Hypertyrosinaemie in 2 Fällen veranlaßte uns zu der Annahme, daß die Ascorbinsäure-Zufuhr für die von uns verabreichte Eiweißmenge nicht ausreichte. Deshalb stellten wir eine weitere Versuchsreihe auf.

2) Orale Zufuhr von 75 mg/100 ml Alete Initial$^{R}$

Diese Untersuchungsserie umfaßt 11 Kinder. Die Ergebnisse sind in den Tabellen VIII und IX zusammengefaßt. Die Einzelwerte gehen aus den Tabellen II, Gr. 3 und III, Gr. 3 hervor. Es entwickelte sich in 6 Fällen eine Hypertyrosinaemie, die in 3 Fällen Werte über 30 mg% erreichte. Der höchste gemessene Wert betrug 32.98 mg% (Pat. S.R., Tab. II, Gr. 3, Nr. 4).

Abb. 7 zeigt die Häufigkeitsverteilung der Tyrosinkonzentrationen. Man sieht ein Maximum bei Werten zwischen 4 und 8 mg%. Eine zweite Konzentrierung liegt zwischen 18 und 28 mg%.. Einzelfälle gehen noch darüber hinaus.

Abb. 8 gibt die Tyrosinkonzentration im Verhältnis zum Alter der Kinder wieder. Hierbei fällt auf, daß bereits am 6. und 7. Lebenstage Konzentrationen zwischen 20 und 30 mg% auftreten (Tab. II, Gr. 3, Nr. 1, 2, 3, 4.). Es handelt sich in allen Fällen um Kinder mit einem Geburtsgewicht oberhalb 1700 Gramm.

Ein Vergleich der Tabellen VI und VIII macht auf eine Übereinstimmung der Anzahl der Hypertyrosinaemien aufmerksam. In der Gruppe 1 (Tab. VI), die keine zusätzliche Gabe von Vit. C erhalten hat, haben 19 von 32 Kindern = 59%, in der Gruppe 3 (Tab. VIII), die 75 mg Vit. C pro 100 ml Nahrung erhielten, haben 6 von 11 Kindern = 54% eine Hypertyrosinaemie entwickelt.

3) Intravenöse Gabe von 250 mg Vit. C

8 Kinder bekamen eine einmalige Dosis von 250 mg Cebion (unabhängig vom Gewicht) iv. gespritzt, sobald sie einen hohen Tyrosinspiegel erreicht hatten. Die Ergebnisse sind in Tab. XV zusammengestellt. Es handelt sich um 4 Kinder, die keine orale Vit. C-Gabe erhalten hatten (Tab. II, Gr. 1, Nr. 1, 2, 9, 19) und um 4 Kinder, die trotz einer täglichen oralen Dosis von 75 mg Cebion pro 100 ml Nahrung eine Hypertyrosinaemie entwickelt hatten (Tab. II, Gr. 3, Nr. 1, 2, 3, 6).

Der Tyrosinwert lag in allen Fällen am Vortag der Belastung um 25 mg% oder darüber. Vom Zeitpunkt der Injektion an, die zu unterschiedlichen Tageszeiten erfolgte, wurde der Aminosäure-Blutspiegel täglich während 4 - 5 Tagen gemessen, wenn nicht schon vorher ein deutliches Absinken der Tyrosin-Konzentration sichtbar wurde.

Abb. 9 zeigt die Verlaufskurven. Der Pfeil bezeichnet den Zeitpunkt der Applikation. Auf der Abszisse sind die Tage vor bzw. nach der Injektion abgetragen.

Das Verhalten des Tyrosinspiegels ist unterschiedlich in den einzelnen Fällen. Bei 3 Kindern (1/19, 3/1, 3/3) sinkt der Tyrosinspiegel sofort ab und steigt bis zum 5. Tag nach Applikation nicht wieder an.

In 3 anderen Fällen (1/1, 1/2, 1/9) sinkt er zunächst ab, steigt aber bereits am 2. Tage wieder an und erreicht im Falle 1/1 und 1/9 sogar höhere Werte als vorher. Das Absinken war im Falle 1/1 auch nur gering (3.85 mg%). Im Falle 1/9 betrug die Differenz der Werte vor und nach der Belastung 9.18 mg%. Es schloß sich dann in den folgenden 2 Tagen ein steiler Wiederanstieg an. Im Falle 1/2 folgt auf einen Abfall der Blutkonzentration um 5.22 mg% ein langsamer Wiederanstieg.

2 der Fälle zeigten keine Sofortreaktion. Im Falle 3/2 war die Blutkonzentration 5 Stunden nach der Injektion noch um 3.92 mg% angestiegen, fiel an den folgenden Tagen aber kontinuierlich ab. Der Fall 3/6 zeigt einen weiteren Anstieg nach Vit. C-Applikation noch 29 Stunden später, der Blutspiegel fällt dann aber auch ab.

Zeitdauer, die zwischen Injektion und erster Messung verstrichen war: 1/19, 3/1 und 3/2 5 Stunden, 3/3 14 Stunden, 3/6 17 Stunden, 1/2 21 Stunden, 1/1 und 1/9 23 Stunden.

4) Tagesprofil des Tyrosinspiegels

Im Anschluß an diese Bestimmungen wurde bei einem Kind, das bereits am 6. Lebenstage eine Hypertyrosinaemie von 20.63 mg% entwickelt hatte, nach iv.-Belastung mit 250 mg Cebion ein Tagesprofil des Tyrosinspiegels gemacht.

Die Bestimmung der Blutkonzentration erfolgte in zweistündigen Abständen. Man sieht im Verlauf von 25 Stunden keinen Einfluß der Ascorbinsäure. Die Verlaufskurve ist in Abb. 10 dargestellt. Die geringen Schwankungen sind durch die Fehlerbreite der Methode bedingt.

Tabelle I

Frühgeborene, die mit Multival ernährt wurde. Aufstellung über Geschlecht, Geburtsgewicht, Alter, Eiweiß-Zufuhr, sowie Tyrosin-, Phenylalanin- und Trptophanspiegel.

Tabelle I (Zusammenstellung der Kinder, die mit Multival ernährt wurden)

| Fall | Pat. | Geschl. | Geburts-gewicht | Alter (Tag) | Gewicht | Nahrung | gEW/kg/Tag | mg% Tyrosin | mg% Phenylalanin | mg% Tryptophan |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **Gewichtsklasse II** (1500–1990 Gramm) | | | | | | | | | | |
| 1 | S.S. | m | 1900 | 5. | 1750 | Multival | 1.56 | 2.70 | 3.05 | 1.07 |
| | | | | 12. | 1940 | Multival | 3.18 | 0.96 | 3.38 | 1.44 |
| 2 | Th.B. | w | 1790 | 8. | 1930 | Multival | 2.67 | 1.86 | 2.40 | 1.22 |
| | | | | 10. | 1980 | Multival | 2.75 | 0.02 | 2.98 | 1.68 |
| | | | | 15. | 2040 | Multival | 3.03 | 0.75 | 2.03 | 1.35 |
| 3 | A.M. | m | 1650 | 5. | 1490 | Multival | 1.67 | 6.76 | 0.36 | 1.16 |
| | | | | 6. | 1500 | Multival | 2.20 | 8.05 | 1.29 | 1.32 |
| | | | | 7. | 1490 | Multival | 2.77 | 11.68 | 1.34 | 1.53 |
| | | | | 17. | 1700 | Multival | 3.20 | 3.49 | 1.78 | 1.07 |
| | | | | 22. | 1900 | Multival | 3.22 | 3.62 | 0.98 | 0.98 |
| 4 | G.A. | m | 1950 | 8. | 1940 | Multival | 2.84 | 2.40 | 0.54 | - |
| | | | | 12. | 2120 | Multival | 2.92 | 1.09 | 1.85 | 0.12 |
| | | | | 13. | 2140 | Multival | 2.89 | 2.18 | 0.58 | 0.28 |
| | | | | 14. | 2170 | Multival | 2.85 | 1.18 | 1.23 | 0.70 |
| **Gewichtsklasse III** (2000–2490 Gramm) | | | | | | | | | | |
| 5 | R.M. | m | 2200 | 8. | 2250 | Multival | 2.75 | 1.99 | 0.91 | 1.44 |
| | | | | 12. | 2310 | Multival | 2.96 | 0.87 | 2.61 | 1.04 |
| | | | | 15. | 2430 | Multival | 2.97 | 2.57 | 2.61 | 1.84 |
| 6 | K.M. | w | 2000 | 7. | 1900 | Multival | 2.54 | 4.86 | 1.45 | 1.01 |
| | | | | 9. | 1960 | Multival | 2.81 | 1.90 | 1.31 | 0.43 |
| | | | | 11. | 2020 | Multival | 3.06 | 3.87 | 1.64 | 0.49 |
| | | | | 12. | 2080 | Multival | 2.89 | 3.15 | 0.22 | 0.03 |

Tabelle I (Fortsetzung)

| Fall | Pat. | Geschl. | Geburts-gewicht | Alter (Tag) | Gewicht | Nahrung | gEW/kg/Tag | mg% Tyrosin | mg% Phenylalanin | mg% Tryptophan |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 7 | R.M. | m | 2160 | 9. | 2260 | Multival | 2.74 | 1.67 | 0.54 | 0.34 |
| | | | | 11. | 2300 | Multival | 3.29 | 1.67 | 1.16 | 0.31 |
| | | | | 13. | 2260 | Multival | 3.65 | 2.55 | 0.51 | 0.43 |
| | | | | 15. | 2320 | Multival | 3.56 | 1.88 | 1.52 | 0.92 |
| 8 | K.St. | m | 2300 | 7. | 2310 | Multival | 2.09 | 2.55 | 0.91 | 0.46 |
| | | | | 9. | 2370 | Multival | 2.32 | 4.09 | 1.13 | 0.58 |
| | | | | 11. | 2380 | Multival | 2.60 | 4.69 | 0.51 | 0.86 |
| | | | | 12. | 2360 | Multival | 2.62 | 4.64 | 0.33 | 0.58 |
| | | | | 14. | 2340 | Multival | 2.87 | 3.81 | 1.31 | 0.80 |
| 9 | L.A. | w | 2250 | 7. | 2210 | Multival | 2.49 | 7.21 | 0.04 | 0.73 |
| | | | | 8. | 2230 | Multival | 2.78 | 5.65 | - | 0.58 |
| | | | | 9. | 2180 | Multival | 3.08 | 5.59 | 0.33 | 0.83 |
| | | | | 10. | 2200 | Multival | 3.05 | 5.56 | - | 0.83 |
| | | | | 11. | 2200 | Multival | 3.05 | 5.71 | - | 0.31 |
| 10 | G.M. | m | 2090 | 7. | 2080 | Multival | 2.32 | 7.17 | - | 0.83 |
| | | | | 8. | 2120 | Multival | 2.92 | 8.13 | - | 0.89 |
| | | | | 9. | 2160 | Multival | 3.19 | 6.27 | 2.61 | 0.89 |
| | | | | 11. | 2180 | Multival | 3.08 | 8.22 | - | 0.43 |
| | | | | 12. | 2200 | Multival | 3.05 | 5.29 | 0.87 | 0.86 |
| | | | | 14. | 2200 | Multival | 3.05 | 5.22 | 0.44 | 0.73 |
| 11 | St.K. | m | 2260 | 6. | 2120 | Multival | 2.40 | 8.35 | - | 0.55 |
| | | | | 7. | 2190 | Multival | 2.76 | 5.82 | - | 0.92 |
| | | | | 8. | 2210 | Multival | 3.11 | 3.77 | 0.62 | 0.70 |
| | | | | 9. | 2180 | Multival | 3.31 | 3.27 | 3.27 | 1.32 |
| | | | | 10. | 2220 | Multival | 3.02 | 5.02 | 0.22 | 0.58 |
| | | | | 11. | 2220 | Multival | 3.02 | 3.55 | 0.69 | 0.64 |
| | | | | 12. | 2240 | Multival | 3.00 | 4.37 | 1.96 | 0.31 |

Tabelle I (Fortsetzung)

| Fall | Pat. | Geschl. | Geburts-gewicht | Alter (Tag) | Gewicht | Nahrung | gEW/kg/Tag | mg% Tyrosin | mg% Phenylalanin | mg% Tryptophan |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 12 | P.R. | w | 2340 | 6. | 2420 | Multival | 1.99 | 5.05 | 0.80 | 1.29 |
| | | | | 7. | 2410 | Multival | 2.40 | 5.50 | - | 0.58 |
| | | | | 8. | 2450 | Multival | 2.81 | 3.75 | 0.91 | 0.83 |
| | | | | 9. | 2450 | Multival | 2.95 | 4.34 | 0.44 | 0.73 |
| | | | | 10. | 2460 | Multival | 2.95 | 4.17 | 0.51 | 0.67 |
| 13 | P.N. | w. | 2400 | 6. | 2460 | Multival | 1.68 | 2.91 | - | 0.70 |
| | | | | 7. | 2460 | Multival | 2.07 | 1.28 | 1.52 | - |
| | | | | 8. | 2420 | Multival | 2.27 | 2.46 | 1.23 | 0.40 |
| | | | | 9. | 2430 | Multival | 2.55 | 4.47 | - | 0.31 |
| | | | | 10. | 2590 | Multival | 2.23 | 5.69 | - | 0.43 |
| Zusammenstellung der Kinder, die mit Multival ernährt wurden und eine Hypertyrosinaemie entwickelten. | | | | | | | | | | |
| 1 | B.Th. | m | 1870 | 8. | 1690 | Multival | 3.25 | 16.84 | 2.47 | 0.15 |
| | | | | 10. | 1770 | Multival | 3.11 | 16.29 | 1.92 | 0.12 |
| | **Gewichtsklasse II** | | | 12. | 1810 | Multival | 3.04 | 14.20 | 1.23 | 0.34 |
| | (1500–1990 Gramm) | | | 13. | 1850 | Multival | 3.35 | 12.90 | 1.20 | 0.37 |
| | | | | 14. | 1850 | Multival | 3.35 | 9.76 | 0.94 | 0.31 |
| | | | | 16. | 1900 | Multival | 3.26 | 2.68 | 1.60 | 0.34 |
| 2 | C.F. | m | 2400 | 7. | 2320 | Multival | 2.37 | 13.46 | - | 0.83 |
| | | | | 8. | 2310 | Multival | 2.95 | 12.24 | - | 0.64 |
| | **Gewichtsklasse III** | | | 9. | 2330 | Multival | 2.88 | 10.74 | 0.47 | 1.22 |
| | (2000–2490 Gramm) | | | 11. | 2350 | Multival | 2.86 | 7.23 | 0.54 | 1.01 |

Tabelle II, Gruppe 1:

Frühgeborene, die mit Alete Initial ernährt wurden und keine orale Vitamin C-Zufhr bekamen. Aufstellung über Geschlecht, Geburtsgewicht, Alter, Eiweiß-Zufuhr sowie Tyrosin-, Phenylalanin- und Tryptophanspiegel.

Hypertyrosinaemien

Tabelle II Gruppe 1 (Zusammenstellung der Kinder, die mit Alete Initial ohne orale Zufuhr von Vit. C ernährt wurden)

| Fall | Pat. | Geschl. | Geburts-gewicht | Alter (Tag) | Gewicht | Nahrung | gEW/kg/Tag | mg% Tyrosin | mg% Phenylalanin | mg% Tryptophan |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **Gewichtsklasse I** (1000–1490 Gramm) | | | | | | | | | | |
| 1 | St.D. | m | 1330 | 10. | 1320 | Al.In. | 4.55 | 18.68 | 0.36 | 0.64 |
| | | | | 11. | 1350 | Al.In. | 4.44 | 28.44 | - | 0.12 |
| | | | | 12. | 1380 | Al.In. | 5.43 | 29.96 | 3.05 | 1.07 |
| | | | | 13. | 1410 | Al.In. | 5.32 | 26.11 | 2.61 | 0.83 |
| | | | | 14. | 1460 | Al.In. | 5.14 | 29.38 | 2.61 | 0.46 |
| | | | | 15. | 1520 | Al.In. | 5.53 | 30.84 | 2.21 | 0.70 |
| | | | | 16. | 1570 | Al.In. | 5.35 | 33.43 | 0.94 | 0.83 |
| 2 | Lö.S. | w | 1400 | 6. | 1420 | Al.In. | 4.65 | 6.57 | 1.60 | 0.52 |
| | | | | 7. | 1470 | Al.In. | 5.31 | 9.48 | - | 0.43 |
| | | | | 9. | 1520 | Al.In. | 5.21 | 25.88 | 1.09 | 0.70 |
| | | | | 10. | 1570 | Al.In. | 5.04 | 14.48 | 0.73 | 0.18 |
| | | | | 11. | 1600 | Al.In. | 4.95 | 19.26 | 2.58 | 0.73 |
| | | | | 12. | 1650 | Al.In. | 4.80 | 20.01 | 2.65 | 0.70 |
| | | | | 13. | 1660 | Al.In. | 4.77 | 21.29 | 1.16 | 0.80 |
| | | | | 14. | 1690 | Al.In. | 4.97 | 22.43 | 3.52 | 0.70 |
| **Gewichtsklasse II** (1500–1990 Gramm) | | | | | | | | | | |
| 3 | F.A. | m | 1560 | 7. | 1480 | Al.In. | 3.42 | 14.79 | 8.42 | 1.81 |
| | | | | 9. | 1530 | Al.In. | 2.35 | 15.70 | 2.29 | 1.47 |
| | | | | 13. | 1640 | Al.In. | | 13.57 | 4.36 | 1.32 |
| 4 | W.F. | m | 1550 | 6. | 1360 | Al.In. | 3.53 | 6.38 | 2.54 | 0.89 |
| | | | | 7. | 1400 | Al.In. | 4.29 | 9.35 | 2.32 | 0.98 |
| | | | | 9. | 1480 | Al.In. | 5.68 | 16.56 | 4.32 | 1.59 |
| | | | | 10. | 1490 | Al.In. | 5.64 | 19.58 | 2.36 | 1.47 |
| | | | | 12. | 1530 | Al.In. | 5.50 | 23.52 | 2.83 | 1.62 |

Tabelle II Gruppe 1 (Fortsetzung)

| Fall | Pat. | Geschl. | Geburts-gewicht | Alter (Tag) | Gewicht | Nahrung | gEW/kg/Tag | mg% Tyrosin | mg% Phenylalanin | mg% Tryptophan |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 5 | H.R. | m | 1600 | 5. | 1560 | Al.In. | 3.46 | 2.59 | 2.58 | 1.10 |
| | | | | 7. | 1540 | Al.In. | 4.68 | 5.16 | 4.10 | 1.35 |
| | | | | 10. | 1690 | Al.In. | 5.03 | 19.43 | 3.45 | 0.77 |
| | | | | 19. | 2170 | Al.In. | 5.68 | 22.02 | 2.36 | 1.41 |
| 6 | L.P. | m | 1770 | 8. | 1830 | Al.In. | 4.59 | 5.39 | 1.16 | 0.46 |
| | | | | 10. | 1920 | Al.In. | 5.63 | 4.28 | 2.80 | 1.07 |
| | | | | 12. | 2020 | Al.In. | 5.94 | 9.05 | 1.96 | 0.58 |
| | | | | 13. | 2070 | Al.In. | 5.80 | 11.28 | 2.07 | 0.55 |
| | | | | 15. | 2190 | Al.In. | 5.48 | 14.83 | 1.89 | 0.55 |
| | | | | 16. | 2230 | Al.In. | 5.38 | 14.70 | 1.89 | 0.31 |
| | | | | 18. | 2260 | Al.In. | 5.31 | 14.06 | 2.47 | 1.10 |
| | | | | 20. | 2310 | Al.In. | 5.45 | 26.00 | 3.52 | 0.83 |
| | | | | 22. | 2360 | + Al. 1 | | | | |
| 7 | B.M. | w | 1920 | 7. | 1960 | Al.In. | 4.29 | 24.90 | 1.42 | 0.12 |
| | | | | 8. | 2010 | Al.In. | 5.37 | 20.54 | 1.45 | 0.21 |
| | | | | 9. | 2040 | Al.In. | 5.88 | 29.64 | 2.76 | 0.40 |
| | | | | 10. | 2100 | Al.In. | 5.71 | 23.67 | 0.44 | 0.06 |
| | | | | 12. | 2100 | Al.In. | 5.57 | 15.62 | - | 0.09 |
| 8 | W.St. | m | 1620 | 8. | 1570 | Al.In. | 3.97 | 6.83 | 0.94 | 0.92 |
| | | | | 9. | 1630 | Al.In. | 5.15 | 8.97 | 0.11 | 0.24 |
| | | | | 11. | 1760 | Al.In. | 6.14 | 13.55 | 0.04 | 0.89 |
| | | | | 13. | 18.70 | Al.In. | 5.76 | 16.29 | 1.78 | 1.22 |
| | | | | 14. | 1920 | Al.In. | 5.63 | 19.58 | 3.30 | 1.29 |

Tabelle II Gruppe 1 (Fortsetzung)

| Fall | Pat. | Geschl. | Geburts-gewicht | Alter (Tag) | Gewicht | Nahrung | gEW/kg/Tag | mg% Tyrosin | mg% Phenylalanin | mg% Tryptophan |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 9 | St.G. | m | 1530 | 10. | 1500 | Al.In. | 6.00 | 16.86 | 1.82 | 1.47 |
| | | | | 11. | 1520 | Al.In. | 5.92 | 21.31 | 1.16 | 0.28 |
| | | | | 12. | 1570 | Al.In. | 5.73 | 28.59 | 2.65 | 1.04 |
| | | | | 13. | 1600 | Al.In. | 5.63 | 19.41 | 0.69 | 0.61 |
| | | | | 14. | 1650 | Al.In. | 5.45 | 18.83 | 1.78 | 0.86 |
| | | | | 15. | 1720 | Al.In. | 5.58 | 24.42 | 2.36 | 0.49 |
| | | | | 16. | 1790 | Al.In. | 5.36 | 31.78 | 1.78 | 1.16 |
| **Gewichtsklasse III** (2000–2490) | | | | | | | | | | |
| 10 | vE.F. | m | 2200 | 7. | 2020 | Al.In. | 3.51 | 10.92 | 3.85 | 1.21 |
| | | | | 10. | 1960 | Al.In. | 5.05 | 26.41 | 4.10 | 1.87 |
| | | | | 11. | 1990 | Al.In. | 5.42 | 23.37 | 2.98 | 1.65 |
| | | | | 12. | 2020 | Al.In. | 5.34 | 24.42 | 1.52 | 1.65 |
| | | | | 14. | 2050 | Al.In. | 5.27 | 2.91 | 3.09 | 1.90 |
| | | | | 18. | 2200 | Al.In. | 5.72 | 2.82 | 4.50 | 1.65 |
| 11 | B.R. | m | 2300 | 5. | 2300 | Al.In. | 2.35 | 3.29 | 3.27 | 1.68 |
| | | | | 8. | 2360 | Al.In. | 4.58 | 20.57 | 5.12 | 3.15 |
| | | | | 9. | 2410 | Al.In. | 5.22 | 27.97 | 2.98 | 2.05 |
| | | | | 10. | 2450 | Al.In. | 5.14 | 30.77 | 2.14 | 1.96 |
| | | | | 11. | | Al.In. | | 30.05 | 3.56 | 1.04 |
| 12 | M.B. | w | 2100 | 6. | 2020 | Al.In. | 3.20 | 11.81 | 4.36 | 2.05 |
| | | | | 7. | 2060 | Al.In. | 3.96 | 21.85 | 4.28 | 1.41 |
| | | | | 8. | 2080 | Al.In. | 4.61 | 25.00 | 6.17 | 2.08 |
| | | | | 10. | 2060 | Al.In. | 5.25 | 19.52 | 4.46 | 2.20 |
| | | | | 13. | 2170 | Al.In. | 5.60 | 5.22 | 2.94 | 1.77 |

Tabelle II Gruppe 1 (Fortsetzung)

| Fall | Pat. | Geschl. | Geburts-gewicht | Alter (Tag) | Gewicht | Nahrung | gEW/kg/Tag | mg% Tyrosin | mg% Phenylalanin | mg% Tryptophan |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 13 | T.E. | w | 2040 | 8. | 1930 | Al.In. | 4.97 | 18.70 | 1.31 | 0.31 |
| | | | | 10. | 2010 | Al.In. | 4.78 | 23.48 | 3.01 | 0.55 |
| | | | | 12. | 2100 | Al.In. | 4.57 | 22.36 | 2.83 | 0.40 |
| | | | | 13. | 2160 | Al.In. | 5.00 | 22.96 | 0.91 | - |
| | | | | 14. | 2200 | Al.In. | 5.45 | 16.56 | 1.16 | 0.40 |
| | | | | 15. | 2240 | Al.In. | 5.36 | 17.66 | 0.83 | 0.03 |
| | | | | 16. | 2260 | Al.In. | 5.31 | 17.90 | 1.60 | 0.09 |
| 14 | W.J. | m | 2350 | 6. | 2230 | Al.In. | 3.23 | 19.05 | 0.29 | 0.67 |
| | | | | 8. | 2270 | Al.In. | 4.23 | 28.63 | 1.23 | 0.55 |
| | | | | 9. | 2410 | Al.In. | 4.48 | 31.44 | 1.13 | 0.93 |
| | | | | 10. | 2410 | Al.In. | 4.48 | 32.83 | 0.83 | 1.01 |
| | | | | 11. | 2480 | Al.In. | 4.84 | 25.12 | 1.56 | 1.41 |
| | | | | 12. | 2440 | Al.In. | 4.80 | 34.60 | - | 0.61 |
| | | | | 13. | 2470 | Al.In. | 4.74 | 31.57 | 0.65 | 0.70 |
| 15 | H.W. | m | 2060 | 7. | 2080 | Al.In. | 4.04 | 31.22 | 4.21 | 0.77 |
| | | | | 8. | 2090 | Al.In. | 4.02 | 34.71 | 1.16 | 0.15 |
| | | | | 9. | 2060 | Al.In. | 4.08 | 39.65 | 2.21 | 0.58 |
| | | | | 10. | 2090 | Al.In. | 4.59 | 37.51 | 1.42 | 0.12 |
| | | | | 11. | 2110 | Al.In. | 4.55 | 33.92 | 2.43 | 0.46 |
| | | | | 12. | 2180 | Al.In. | 4.95 | 35.57 | 1.13 | 0.86 |
| | | | | 13. | 2210 | Al.In. | 5.43 | 35.01 | 2.40 | 0.12 |
| | | | | 14. | 2250 | Al.In. | 5.33 | 37.86 | 1.96 | 0.31 |
| | | | | 15. | 2280 | Al.In. | 6.26 | 31.31 | 3.45 | 0.55 |
| | | | | 16. | 2320 | Al.In. | 5.17 | 30.60 | 3.21 | 0.49 |
| | | | | 17. | 2270 | Al.In. | 5.15 | 29.87 | 2.21 | 0.21 |
| | | | | 18. | 3210 | Al.In. + Al. 1 | 5.06 | 26.04 | 3.01 | 0.61 |

Tabelle II Gruppe 1 (Fortsetzung)

| Fall | Pat. | Geschl. | Geburts-gewicht | Alter (Tag) | Gewicht | Nahrung | gEW/kg/Tag | mg% Tyrosin | mg% Phenylalanin | mg% Tryptophan |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| (15 | H.W. | m | 2350) | 19. | 2310 | Al.In. + Al. 1 | 5.06 | 22.19 | 8.39 | 0.58 |
| | | | | 20. | 2340 | Al.In. + Al. 1 | 5.00 | 10.25 | 2.29 | 0.43 |
| | | | | 30. | | | | 4.43 | 0.40 | 0.31 |
| 16. | W.M. | m | 2090 | 8. | 2130 | Al.In. | 4.74 | 12.09 | 0.91 | 0.24 |
| | | | | 9. | 2180 | Al.In. | 4.95 | 19.75 | 3.34 | 0.70 |
| | | | | 10. | 2200 | Al.In. | 4.91 | 28.91 | 2.47 | 0.06 |
| | | | | 11. | 2240 | Al.In. | 5.36 | 31.44 | 0.98 | 0.12 |
| | | | | 12. | 2300 | Al.In. | 5.22 | 37.56 | 0.33 | - |
| | | | | 14. | 2310 | Al.In. | 5.71 | 36.14 | 1.20 | 0.06 |
| | | | | 16. | 2370 | Al.In. | 5.57 | 34.13 | 2.83 | 0.49 |
| | | | | 17. | 2380 | Al.In. | 5.29 | 33.79 | 3.48 | 0.67 |
| | | | | 19. | 2410 | Al.In. | 5.23 | 27.29 | 1.67 | 0.46 |
| | | | | 20. | 2430 | Al.In. | 5.19 | 27.18 | 3.81 | 0.98 |
| 17 | S.M. | m | 2090 | 5. | 1990 | Al.In. | 3.14 | 22.96 | 0.62 | 0.58 |
| | | | | 7. | 2100 | Al.In. | 4.57 | 36.25 | 1.52 | 0.92 |
| | | | | 9. | 2160 | Al.In. | 5.00 | 37.75 | 0.18 | 0.80 |
| | | | | 11. | 2210 | Al.In. | 4.89 | 32.14 | 1.49 | 0.24 |
| | | | | 12. | 2260 | Al.In. | 4.78 | 29.30 | 2.58 | 3.37 |
| | | | | 14. | 2330 | Al.In. + Al. 1 | | 34.33 | 0.91 | 1.04 |
| | | | | 16. | 2310 | Al.In. + Al. 1 | 4.68 | 27.09 | - | 0.80 |
| | | | | 17. | 2360 | Al.In. + Al. 1 | 4.58 | 14.25 | 0.98 | 0.95 |
| | | | | 18. | 2390 | Al.In. + Al. 1 | 4.52 | 7.68 | 0.76 | 0.80 |

Tabelle II Gruppe 1 (Fortsetzung)

| Fall | Pat. | Geschl. | Geburts-gewicht | Alter (Tag) | Gewicht | Nahrung | gEW/kg/Tag | mg% Tyrosin | mg% Phenylalanin | mg% Tryptophan |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **Gewichtsklasse IV** (mehr als 2500 Gramm) | | | | | | | | | | |
| 18 | P.D. | w | 2580 | 7. | 2510 | Al.In. | 2.57 | 2.27 | 1.89 | 0.77 |
| | | | | 10. | 2580 | Al.In. | 4.88 | 10.42 | 3.88 | 1.25 |
| | | | | 11. | 2620 | Al.In. | 5.12 | 14.98 | 6.50 | 2.60 |
| | | | | 12. | 2620 | Al.In. | 5.12 | 19.02 | 19.67 | 1.29 |
| | | | | 13. | 2650 | Al.In. | 5.10 | 22.32 | 5.81 | 1.35 |
| | | | | 14. | 2660 | Al.In. | 5.08 | 17.31 | 7.04 | 2.11 |
| 19 | H.E. | m | 2550 | 7. | 2680 | Al.In. | 4.03 | 20.29 | 0.76 | 0.55 |
| | | | | 9. | 2780 | Al.In. | 4.53 | 28.44 | 2.84 | 0.95 |
| | | | | 11. | 2820 | Al.In. | 4.79 | 25.87 | 0.83 | 0.64 |
| | | | | 12. | 2840 | Al.In. | 4.75 | 22.26 | 0.69 | 0.34 |
| | | | | 13. | 2860 | Al.In. | 4.72 | 13.44 | - | 0.70 |
| | | | | 14. | 2880 | Al.In. | 4.69 | 5.20 | 1.31 | 0.83 |

Tabelle II, Gruppe 2:

Hypertyrosinaemien

Frühgeborene, die mit Alete Initial ernährt wurden und eine orale Zufuhr von 50 mg Vitamin C pro 100 ml Nahrung bekamen. Aufstellung über Geschlecht, Geburtsgewicht, Alter, Eiweiß-Zufuhr sowie Tyrosin-, Phenylalanin- und Tryptophanspiegel und tägliche Vitamin-C-Gabe.

Tabelle II Gruppe 2

| Fall | Pat. | Geschl. | Geburts-gewicht | Alter (Tag) | Gewicht | Nahrung | gEW/kg/ Tag | mg% Tyrosin | mg% Phenyl-alanin | mg% Tryp-tophan | mg Cebion/ Tag |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 1 | T.M. | w | 1770 | 8. | 1790 | Al.In. | 4.69 | 14.92 | 1.56 | 0.34 | 140 |
| | | | | 10. | 1860 | Al.In. | 5.16 | 18.90 | 3.23 | 0.18 | 160 |
| | | | | 12. | 1900 | Al.In. | 5.05 | 15.26 | 1.16 | 0.18 | 160 |
| | | | | 13. | 1990 | Al.In. | 5.43 | 13.42 | 1.78 | 0.64 | 180 |
| | | | | 14. | 2020 | Al.In. | 5.35 | 7.70 | 1.60 | 0.58 | 180 |
| | | | | 15. | 2060 | Al.In. | 5.24 | 6.31 | 1.05 | 0.46 | 180 |
| | | | | 16. | 2110 | Al.In. | 5.12 | 5.35 | 3.05 | 0.52 | 180 |
| 2 | M.I. | w | 1850 | 7. | 1850 | Al.In. | 3.89 | 6.91 | 0.91 | 0.31 | 120 |
| | | | | 8. | 1880 | Al.In. | 4.47 | 10.61 | 0.29 | 0.12 | 140 |
| | | | | 9. | 1930 | Al.In. | 4.35 | 14.15 | 0.65 | - | 140 |
| | | | | 10. | 1950 | Al.In. | 4.31 | 16.69 | 2.03 | 0.31 | 140 |
| | | | | 11. | 1950 | Al.In. | 4.92 | 17.14 | 1.63 | 0.70 | 160 |
| | | | | 12. | 2000 | Al.In. | 4.95 | 19.43 | 2.69 | 0.83 | 160 |
| | | | | 13. | 2000 | Al.In. | 4.95 | 28.40 | 0.80 | 0.34 | 160 |
| | | | | 14. | 2030 | Al.In. | 5.32 | 21.99 | 1.56 | 0.18 | 180 |
| | | | | 15. | 2020 | Al.In. | 5.79 | 15.84 | 2.47 | 0.95 | 195 |
| | | | | 16. | 2060 | Al.In. | 5.68 | 13.29 | 1.85 | 0.86 | 195 |

Tabelle II, Gruppe 3:

Hypertyrosinaemien

Frühgeborene, die mitAlete Initial ernährt wurden und eine orale Zufuhr von 75 mg Vitamin C pro 100 ml Nahrung bekamen. Aufstellung über Geschlecht, Geburtsgewicht, Alter, Eiweiß-Zufuhr sowie Tyrosin-, Phenylalanin- und Tryptophanspiegel und tägliche Vitamin-C-Gabe.

Tabelle II Gruppe 3

| Fall | Pat. | Geschl. | Geburts-gewicht | Alter (Tag) | Gewicht | Nahrung | gEW/Kg/ Tag | mg% Tyrosin | mg% Phenyl-alanin | mg% Tryp-tophan | mg Cebion/ Tag |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **Gewichtsklasse II** (1500–1990 Gramm) | | | | | | | | | | | |
| 1 | Br.M. | w | 1970 | 6. | 1760 | Al.In. | 4.36 | 23.50 | 1.38 | 0.55 | 195 |
| | | | | 8. | 1810 | Al.In. | 4.64 | 23.41 | 1.02 | 0.86 | 210 |
| | | | | 9. | 1860 | Al.In. | 5.16 | 20.22 | - | 1.13 | 240 |
| | | | | 10. | 1910 | Al.In. | 5.03 | 17.14 | - | 1.13 | 240 |
| | | | | 12. | 1990 | Al.In. | 4.82 | 21.46 | 0.14 | 0.64 | 240 |
| | | | | 13. | 2050 | Al.In. | 4.68 | 27.56 | 0.07 | 0.31 | 240 |
| | | | | 14. | 2050 | Al.In. | 4.68 | 23.35 | 0.22 | 1.04 | 240 |
| | | | | 15. | 2120 | Al.In. | 5.09 | 27.56 | 0.22 | 0.09 | 270 |
| | | | | 16. | 2140 | Al.In. | 5.04 | 26.15 | 1.63 | 1.01 | 270 |
| | | | | 18. | 2150 | Al.In. + Al. 1 | 5.02 | 31.91 | 2.58 | 1.47 | 50 |
| | | | | 19. | 2170 | Al.In. + Al. 1 | 4.98 | 27.22 | 1.96 | 0.98 | 50 |
| | | | | 20. | 2190 | Al.In. + Al. 1 | 4.93 | 18.90 | 0.76 | 0.58 | 50 |
| | | | | 21. | 2210 | Al.In. | 4.89 | 11.19 | - | 0.86 | 50 |
| 1 | W.S. | w | 1700 | 8. | 1650 | Al.In. | 4.36 | 23.13 | 1.67 | 1.29 | 105 |
| | | | | 10. | 1700 | Al.In. | 4.94 | 18.00 | - | 0.49 | 210 |
| | | | | 12. | 1740 | Al.In. | 5.52 | 20.97 | 0.33 | 0.95 | 240 |
| | | | | 13. | 1790 | Al.In. | 5.36 | 17.46 | - | 0.49 | 240 |
| | | | | 14. | 1840 | Al.In. | 5.22 | 15.64 | - | 0.73 | 240 |
| | | | | 15. | 1890 | Al.In. | 5.08 | 21.46 | 0.15 | 0.80 | 240 |
| | | | | 17. | 1940 | Al.In. | 5,57 | 25.38 | - | 0.40 | 270 |
| | | | | 18. | 1990 | Al.In. | 5.43 | 21.41 | - | 1.19 | 270 |

Tabelle II Gruppe 3 (Fortsetzung)

| Fall | Pat. | Geschl. | Geburts-gewicht | Alter (Tag) | Gewicht | Nahrung | gEW/kg/ Tag | mg% Tyrosin | mg% Phenyl-alanin | mg% Tryp-tophan | mg Cebion/ Tag |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| (2 | W.S. | w | 1700) | 19. | 2030 | Al.In. +Al. 1 | 5.32 | 18.81 | 5.99 | 1.32 | 50 |
| | | | | 22. | 2070 | Al.In. +Al. 1 | 5.22 | 15.28 | - | 0.43 | 50 |
| 3 | K.G. | m | 1700 | 6. | 1710 | Al.In. | 4.39 | 23.45 | 1.74 | 0.70 | 190 |
| | | | | 7. | 1700 | Al.In. | 5.29 | 26.99 | 0.54 | 0.89 | 225 |
| | | | | 8. | 1680 | Al.In. | 5.36 | 27.05 | 3.81 | 1.13 | 225 |
| | | | | 9. | 1730 | Al.In. | 5.20 | 19.69 | 1.60 | 0.24 | 225 |
| | | | | 10. | 1780 | Al.In. | 5.90 | 17.83 | 0.80 | 0.37 | 265 |
| | | | | 11. | 1810 | Al.In. | 5.97 | 14.81 | 0.62 | 0.95 | 220 |
| | | | | 13. | 1860 | Al.In. | 5.81 | 13.25 | 0.80 | 0.89 | 220 |
| | | | | 16. | 1980 | Al.In. | 5.45 | 15.04 | 1.96 | 1.01 | 50 |
| | **Gewichtsklasse III** (2000–2490 Gramm) | | | | | | | | | | |
| 4 | S.R. | m | 2080 | 7. | 2010 | Al.In. | 4.18 | 25.42 | 3.23 | 1.16 | 210 |
| | | | | 9. | 2090 | Al.In. | 5.17 | 26.17 | 2.03 | 0.46 | 270 |
| | | | | 11. | 2180 | Al.In. | 5.50 | 27.37 | 2.83 | 0.49 | 300 |
| | | | | 12. | 2190 | Al.In. | 5.48 | 32.98 | 0.73 | 0.06 | 300 |
| | | | | 14. | 2230 | Al.In. | 5.38 | 12.71 | 1.63 | 0.55 | 300 |
| | | | | 15. | 2260 | Al.In. | 5.31 | 4.64 | 2.32 | 0.52 | 300 |
| 5 | S.A. | w | 2200 | 6. | 2040 | Al.In. | 3.53 | 12.13 | 2.76 | 0.89 | 210 |
| | | | | 8. | 2070 | Al.In. | 4.64 | 10.27 | - | 0.12 | 240 |
| | | | | 10. | 2110 | Al.In. | 5.12 | 24.16 | 5.45 | 1.38 | 270 |
| | | | | 11. | 2180 | Al.In. | 4.95 | 4.49 | 1.23 | 1.04 | 270 |
| | | | | 12. | 2200 | Al.In. | 4.91 | 5.59 | 2.36 | 0.92 | 270 |
| | | | | 13. | 2270 | Al.In. | 4.76 | 7.92 | 0.54 | 0.49 | 270 |
| | | | | 14. | 2270 | Al.In. | 4.76 | 7.57 | - | 0.73 | 270 |
| | | | | 15. | 2320 | Al.In. | 4.66 | 3.89 | 2.18 | 1.22 | 270 |
| 6 | B.P. | m | 2030 | 6. | 1920 | Al.In. | 2.75 | 12.17 | 1.42 | 0.61 | 135 |
| | | | | 7. | 1940 | Al.In. | 3.71 | 17.10 | 0.83 | 0.67 | 180 |
| | | | | 8. | 2050 | Al.In. | 4.10 | 17.76 | 1.17 | 0.92 | 210 |
| | | | | 10. | 2120 | Al.In. | 5.09 | 25.81 | 1.52 | 1.25 | 270 |
| | | | | 11. | 2160 | Al.In. | 5.00 | 28.89 | - | 0.67 | 270 |
| | | | | 12. | 2170 | Al.In. | 4.98 | 31.63 | 1.49 | 0.73 | 10 |
| | | | | 13. | 2200 | Al.In. | 4.91 | 29.38 | 0.54 | 0.64 | 10 |
| | | | | 14. | 2210 | Al.In. | 4.89 | 27.35 | 0.36 | 0.70 | 10 |

Tabelle III, Gruppe 1:

Frühgeborene, die mitAlete Initial ernährt wurden und keine orale Zufuhr von Vitamin C bekamen. Aufstellung über Geschlecht, Geburtsgewicht, Alter, Eiweiß-Zufuhr sowie Tyrosin-, Phenylalanin- und Tryptophanspiegel.

Tabelle III Gruppe 1

| Fall | Pat. | Geschl. | Geburts-gewicht | Alter (Tag) | Gewicht | Nahrung | gEW/kg/Tag | mg% Tyrosin | mg% Phenylalanin | mg% Tryptophan |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **Gewichtsklasse II** (1500–1990 Gramm) | | | | | | | | | | |
| 1 | K.R. | m | 1500 | 7. | 1380 | Al.In. | 4.35 | 3.10 | 2.94 | 1.22 |
| | | | | 8. | 1410 | Al.In. | 5.11 | 1.24 | 5.34 | 1.93 |
| | | | | 9. | 1450 | Al.In. | 5.79 | 1.88 | 3.30 | 1.53 |
| | | | | 10. | 1480 | Al.In. | 5.68 | 4.60 | 2.72 | 1.44 |
| | | | | 11. | 1530 | Al.In. | 5.49 | 3.87 | 2.87 | 1.56 |
| | | | | 12. | 1520 | Al.In. | 5.52 | 3.45 | 3.52 | 1.38 |
| | | | | 13. | 1550 | Al.In. | 5.42 | 3.77 | 2.94 | 1.71 |
| 2 | K.E. | m | 1820 | 6. | 1790 | Al.In. | 3.07 | 2.87 | 3.94 | 1.90 |
| | | | | 7. | 1780 | Al.In. | 4.04 | 3.40 | 3.26 | 1.38 |
| | | | | 8. | 1800 | Al.In. | 4.67 | 5.80 | 4.69 | 1.50 |
| | | | | 9. | 1800 | Al.In. | 4.67 | 2.70 | 3.27 | 1.93 |
| | | | | 13. | 1970 | Al.In. | 5.03 | 2.01 | 1.49 | 0.61 |
| 3 | L.A. | w | 1750 | 7. | 1790 | Al.In. | 3.75 | 4.37 | 0.73 | 0.28 |
| | | | | 9. | 1810 | Al.In. | 5.30 | 5.18 | 1.42 | 0.92 |
| | | | | 10. | 1920 | Al.In. | 5.16 | 5.03 | 2.18 | 1.65 |
| | | | | 11. | 1960 | Al.In. | 5.05 | 4.58 | 1.38 | 0.58 |
| | | | | 12. | 2000 | Al.In. | 5.40 | 6.59 | 2.25 | 1.10 |
| 4 | P.M. | w | 1960 | 7. | 2070 | Al.In. | 4.06 | 2.31 | 1.45 | 0.52 |
| | | | | 9. | 2150 | Al.In. | 5.02 | 1.73 | 0.94 | 0.21 |
| | | | | 10. | 2150 | Al.In. | 5.44 | 1.88 | 2.36 | 0.55 |
| | | | | 12. | 2170 | Al.In. | 5.39 | 2.93 | 2.80 | 0.43 |
| | | | | 14. | 2210 | Al.In. | 5.29 | 2.29 | 1.96 | 0.31 |
| 5 | S.A. | w | 1750 | 6. | 1810 | Al.In. | 3.31 | 6.25 | 0.98 | 0.15 |
| | | | | 7. | 1860 | Al.In. | 3.87 | 3.89 | 1.49 | 0.06 |
| | | | | 8. | 1930 | Al.In. | 4.35 | 6.66 | 1.49 | 0.73 |
| | | | | 9. | 1960 | Al.In. | 4.90 | 7.72 | 1.09 | 0.64 |
| | | | | 10. | 1970 | Al.In. | 4.87 | 13.63 | 3.09 | 0.73 |

Tabelle III Gruppe 1 (Fortsetzung)

| Fall | Pat. | Geschl. | Geburts-gewicht | Alter (Tag) | Gewicht | Nahrung | gEW/kg/Tag | mg% Tyrosin | mg% Phenylalanin | mg% Tryptophan |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 6 | Sch.S. | w | 1960 | 7. | 1830 | Al.In. | 4.59 | 4.86 | 2.07 | 0.49 |
| | | | | 9. | 1950 | Al.In. | 4.92 | 7.04 | 2.11 | 0.21 |
| | | | | 10. | 1940 | Al.In. | 4.95 | 6.76 | 2.21 | 0.64 |
| | | | | 11. | 2000 | Al.In. | 5.40 | 7.56 | 0.94 | 0.34 |
| | | | | 12. | 2010 | Al.In. | 5.37 | 5.18 | 2.40 | 0.40 |
| | | | | 13. | 2060 | Al.In. | 5.24 | 6.36 | 3.09 | 1.38 |
| | | | | 14. | 2090 | Al.In. | 5.74 | 7.51 | 2.32 | 0.55 |
| | | | | 15. | 2090 | Al.In. | 5.60 | 8.41 | 7.41 | 0.52 |
| **Gewichtsklasse III** (2000–2490 Gramm) | | | | | | | | | | |
| 7 | M.M. | m | 2200 | 5. | 2090 | Al.In. | 2.30 | 1.97 | 1.63 | 0.52 |
| | | | | 8. | 2200 | Al.In. | 4.20 | 5.14 | 1.63 | 0.52 |
| | | | | 11. | 2240 | Al.In. | 4.82 | 5.16 | 0.76 | 0.15 |
| 8 | G.A. | m | 2000 | 8. | 2310 | Al.In. | 3.43 | 2.27 | 0.91 | 0.21 |
| | | | | 9. | 2320 | Al.In. | 3.62 | 2.31 | 2.90 | 1.65 |
| | | | | 10. | 2350 | Al.In. | 4.09 | 3.18 | 0.73 | 0.12 |
| | | | | 11. | 2380 | Al.In. | 4.54 | 2.63 | 0.87 | 0.24 |
| | | | | 12. | 2340 | Al.In. | 5.00 | 3.00 | 4.94 | 1.22 |
| | | | | 13. | 2280 | Al.In. + Al. 1 | 5.13 | 3.38 | 1.09 | 0.52 |
| | | | | 14. | 2310 | Al.In. + Al. 1 | 5.06 | 2.72 | 2.58 | 0.83 |
| 9 | K.B. | w | 2150 | 7. | 2230 | Al.In. | 3.77 | 1.41 | 1.05 | 0.67 |
| | | | | 9. | 2300 | Al.In. | 4.70 | 3.06 | 1.52 | 0.31 |
| | | | | 11. | 2400 | Al.In. | 5.25 | 2.05 | 1.02 | 0.40 |
| | | | | 12. | 2330 | Al.In. | 5.41 | 2.44 | 1.56 | 0.46 |
| | | | | 13. | 2410 | Al.In. | 5.23 | 1.86 | 1.85 | 0.43 |
| | | | | 14. | 2410 | Al.In. | 5.60 | 3.98 | 0.83 | 0.28 |

Tabelle III Gruppe 1 (Fortsetzung)

| Fall | Pat. | Geschl. | Geburts-gewicht | Alter (Tag) | Gewicht | Nahrung | gEW/kg/Tag | mg% Tyrosin | mg% Phenylalanin | mg% Tryptophan |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 10 | B.U. | m | 2000 | 8. | 1960 | Al.In. | 2.94 | 2.20 | 1.85 | 0.61 |
| | | | | 9. | 2010 | Al.In. | 4.78 | 2.72 | 0.47 | 0.58 |
| | | | | 10. | 2030 | Al.In. | 5.32 | 2.38 | 1.78 | 0.64 |
| 11 | G.R. | m | 2100 | 7. | 1980 | Al.In. | 4.24 | 6.03 | 1.31 | 1.01 |
| | | | | 9. | 2030 | Al.In. | 5.32 | 8.35 | 0.12 | 0.43 |
| | | | | 10. | 2040 | Al.In. | 5.29 | 7.00 | - | 0.73 |
| | | | | 11. | 2060 | Al.In. | 5.24 | 9.12 | - | 1.01 |
| | | | | 12. | 2080 | Al.In. | 5.19 | 3.38 | 2.94 | 1.34 |
| | | | | 13. | 2120 | Al.In. | 5.09 | 6.66 | 2.18 | 0.34 |
| | | | | 15. | 2200 | Al.In. | 5.45 | 8.32 | 0.83 | 0.92 |
| 12 | D.A. | w | 2470 | 6. | 2410 | Al.In. | 2.99 | 6.01 | 1.23 | 0.92 |
| | | | | 9. | 2560 | Al.In. | 4.69 | 8.05 | - | 0.89 |
| | | | | 10. | 2590 | Al.In. | 5.10 | 7.34 | 0.58 | 0.92 |
| | | | | 12. | 2630 | Al.In. | 4.90 | 8.26 | 2.29 | 0.92 |
| | | | | 14. | 2630 | Al.In. | 4.79 | 9.74 | 1.31 | 0.83 |
| | | | | 15. | 2620 | Al.In. | 4.81 | 9.46 | 0.76 | 0.46 |
| **Gewichtsklasse IV** (mehr als 2500 Gramm) | | | | | | | | | | |
| 13 | O.S. | w | 2700 | 7. | 2810 | Al.In. | 4.48 | 7.25 | 1.82 | 0.70 |
| | | | | 9. | 2850 | Al.In. | 4.74 | 4.77 | 0.65 | 0.70 |
| | | | | 10. | 2890 | Al.In. | 4.65 | 7.23 | - | 0.12 |
| | | | | 11. | 2970 | Al.In. | 4.85 | 7.79 | 0.69 | 0.58 |
| | | | | 12. | 3020 | Al.In. | 4.77 | 8.24 | 2.54 | 1.19 |

Tabelle III, Gruppe 2:

Frühgeborene, die mitAlete Initial ernährt wurden und eine orale Zufuhr von 50 mg Vitamin C pro 100 ml Nahrung bekamen. Aufstellung über Geschlecht, Geburtsgewicht, Alter, Eiweiß-Zufuhr sowie Tyrosin-, Phenylalanin- und Tryptophanspiegel und tägliche Vitamin-C-Gabe.

Tabelle III Gruppe 2

| Fall | Pat. | Geschl. | Geburts-gewicht | Alter (Tag) | Gewicht | Nahrung | gEW/kg/ Tag | mg% Tyrosin | mg% Phenyl-alanin | mg% Tryp-tophan | mg Cebion/ Tag |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **Gewichtsklasse II** (1500–1990 Gramm) | | | | | | | | | | | |
| 1 | S.M. | w | 1700 | 5. | 1620 | Al.In. | 1.48 | 2.27 | 1.26 | 1.10 | 75 |
| | | | | 6. | 1670 | Al.In. | 2.87 | 1.75 | 2.54 | 1.19 | 80 |
| | | | | 7. | 1720 | Al.In. | 3.49 | 1.88 | 2.14 | 1.32 | 100 |
| | | | | 8. | 1760 | Al.In. | 4.09 | 2.39 | 2.11 | 1.32 | 120 |
| | | | | 9. | 1750 | Al.In. | 4.80 | 1.90 | 4.65 | 1.65 | 140 |
| | | | | 12. | 1770 | Al.In. | 4.75 | 2.85 | 1.67 | 1.13 | 140 |
| | | | | 15. | 1850 | Al.In. | 5.19 | 5.26 | 1.31 | 0.43 | 160 |
| 2 | B.M. | m | 1920 | 7. | 1870 | Al.In. | 4.49 | 3.89 | 1.96 | 0.43 | 140 |
| | | | | 8. | 1900 | Al.In. | 5.05 | 7.15 | 4.50 | 2.54 | 160 |
| | | | | 9. | 1940 | Al.In. | 4.95 | 7.34 | 0.65 | 0.21 | 160 |
| | | | | 10. | 1950 | Al.In. | 5.54 | 5.71 | 1.78 | 0.40 | 180 |
| | | | | 11. | 2010 | Al.In. | 5.37 | 3.77 | 1.52 | 0.73 | 180 |
| | | | | 14. | | | | 8.41 | 3.01 | 2.54 | |
| 3 | B.U. | w | 1800 | 7. | 1830 | Al.In. | 4.59 | 1.37 | 4.17 | 3.18 | 120 |
| | | | | 10. | 1980 | Al.In. | 5.45 | 4.02 | 0.94 | 0.43 | 180 |
| | | | | 12. | 2040 | Al.In. | 5.74 | 4.73 | 2.11 | 0.73 | 195 |
| | | | | 14. | 2110 | Al.In. | 5.55 | 5.14 | 4.54 | 3.15 | 195 |
| | | | | 15. | 2160 | Al.In. | 5.83 | 2.95 | 2.92 | 1.07 | 210 |
| 4 | L.R. | w | 1950 | 7. | 1940 | Al.In. | 3.46 | 5.16 | 1.34 | 0.46 | 110 |
| | | | | 8. | 1980 | Al.In. | 4.24 | 7.51 | 0.36 | 0.18 | 140 |
| | | | | 9. | 2000 | Al.In. | 4.80 | 7.00 | 1.96 | 0.58 | 160 |
| | | | | 11. | 2020 | Al.In. | 5.35 | 8.88 | 0.83 | 0.43 | 180 |
| | | | | 12. | 2090 | Al.In. | 5.17 | 6.89 | 0.91 | 0.21 | 195 |
| | | | | 14. | 2130 | Al.In. | 5.92 | 10.83 | 1.85 | 0.31 | 210 |

Tabelle III Gruppe 2 (Fortsetzung)

| Fall | Pat. | Geschl. | Geburts-gewicht | Alter (Tag) | Gewicht | Nahrung | gEW/kg/ Tag | mg% Tyrosin | mg% Phenyl-alanin | mg% Tryp-tophan | mg Cebion/ Tag |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **Gewichtsklasse III** (2000–2490) | | | | | | | | | | | |
| 5 | L.U. | w | 2180 | 7. | 2210 | Al.In. | 4.34 | 3.83 | 0.22 | 0.18 | 160 |
| | | | | 9. | 2280 | Al.In. | 5.26 | 3.02 | 0.80 | 0.28 | 200 |
| | | | | 10. | 2340 | Al.In. | 5.64 | 4.26 | 0.98 | 0.24 | 220 |
| | | | | 11. | 2400 | Al.In. | 5.50 | 3.49 | 1.52 | 0.73 | 220 |
| | | | | 14. | 2500 | Al.In. | 5.76 | 2.35 | 1.23 | 0.40 | 240 |
| 6 | F.I. | w | 2210 | 8. | 2240 | Al.In. | 4.82 | 7.23 | 0.98 | 0.31 | 190 |
| | | | | 10. | 2270 | Al.In. | 4.76 | 3.87 | 1.45 | 0.67 | 180 |
| | | | | 12. | 2320 | Al.In. | 5.17 | 5.33 | 0.49 | 0.49 | 200 |
| | | | | 14. | 2320 | Al.In. | 5.17 | 4.60 | 2.58 | 0.89 | 200 |

Tabelle III, Gruppe 3:

Frühgeborene, die mitAlete Initial ernährt wurden und eine orale Zufuhr von 75 mg Vitamin C pro 100 ml Nahrung bekamen. Aufstellung über Geschlecht, Geburtsgewicht, Alter, Eiweiß-Zufuhr sowie Tyrosin-, Phenylalanin- und Tryptophanspiegel und tägliche Vitamin-C-Gabe.

Tabelle III Gruppe 3

| Fall | Pat. | Geschl. | Geburts-gewicht | Alter (Tag) | Gewicht | Nahrung | gEW/kg/ Tag | mg% Tyrosin | mg% Phenyl-alanin | mg% Tryp-tophan | mg Cebion/ Tag |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **Gewichtsklasse II** (1500–1990 Gramm) | | | | | | | | | | | |
| 1 | G.J. | w | 1880 | 7. | 2040 | Al.In. | 4.35 | 5.20 | 1.38 | 0.80 | 220 |
| | | | | 8. | 2050 | Al.In. | 4.68 | 4.15 | 1.02 | 0.34 | 240 |
| | | | | 10. | 2160 | Al.In. | 5.53 | 5.61 | 2.40 | 0.92 | 300 |
| | | | | 12. | 2160 | Al.In. | 6.67 | 8.80 | 0.62 | 0.58 | 360 |
| | | | | 14. | 2230 | Al.In. | 5.87 | 4.45 | 2.76 | 0.46 | 360 |
| 2 | O.P. | w | 1900 | 7. | 1970 | Al.In. | 4.26 | 7.45 | - | 0.70 | 210 |
| | | | | 9. | 2040 | Al.In. | 5.74 | 7.55 | - | 0.28 | 290 |
| | | | | 10. | 2080 | Al.In. | 5.63 | 8.03 | - | 0.09 | 290 |
| | | | | 11. | 2120 | Al.In. | 5.52 | 7.47 | 1.74 | 0.77 | 290 |
| | | | | 12. | 2200 | Al.In. | 5.32 | 7.30 | 1.09 | 1.19 | 290 |
| 3 | B.A. | w | 1980 | 7. | 1980 | Al.In. | 4.24 | 5.82 | 0.22 | 0.61 | 210 |
| | | | | 8. | 1990 | Al.In. | 4.97 | 9.35 | 1.27 | 0.52 | 250 |
| | | | | 9. | 2030 | Al.In. | 5.32 | 5.86 | 0.87 | 0.61 | 270 |
| | | | | 10. | 2030 | Al.In. | 5.32 | 8.41 | 0.54 | 0.67 | 270 |
| **Gewichtsklasse III** (2000–2490) | | | | | | | | | | | |
| 4 | W.K. | w | 2015 | 8. | 2089 | Al.In. | 4.86 | 4.24 | 0.91 | 0.46 | 280 |
| | | | | 9. | 2120 | Al.In. | 5.09 | 4.58 | 1.56 | 0.73 | 280 |
| | | | | 10. | 2170 | Al.In. | 4.98 | 5.26 | 2.94 | 0.43 | 280 |
| | | | | 11. | 2210 | Al.In. | 5.43 | 5.91 | 0.73 | 0.37 | 300 |
| | | | | 12. | 2300 | Al.In. | 5.22 | 6.31 | 2.18 | 0.18 | 300 |
| | | | | 14. | 2360 | Al.In. | 5.59 | 5.09 | 2.29 | 0.80 | 330 |
| | | | | 16. | 2430 | Al.In. | 5.43 | 3.36 | 2.03 | 0.77 | 330 |
| | | | | 17. | 2440 | Al.In. | 5.16 | 3.38 | 0.11 | 0.70 | 315 |
| | | | | 19. | 2460 | Al.In. | 5.12 | 3.31 | 1.60 | 0.52 | 315 |
| | | | | 20. | 2500 | Al.In. | 5.04 | 3.01 | 1.42 | 0.37 | 315 |
| 5 | H.W. | m | 2170 | 7. | 2220 | Al.In. | 4.32 | 9.48 | 0.04 | 0.89 | 240 |
| | | | | 9. | 2350 | Al.In. | 5.11 | 11.60 | - | 0.98 | 300 |
| | | | | 11. | 2470 | Al.In. | 4.85 | 9.46 | 0.76 | 0.95 | 300 |
| | | | | 12. | 2420 | Al.In. | 4.95 | 7.10 | 0.36 | 0.70 | 300 |
| | | | | 13. | 2430 | Al.In. | 4.81 | 6.85 | 0.62 | 1.22 | 295 |
| | | | | 14. | 2500 | Al.In. | 5.04 | 5.29 | 2.32 | 1.29 | 315 |

Tabelle IV

Zusammenstellung der Tyrosinwerte aller Kinder, die mit Alete Initial ernährt wurden. Dabei ist die zusätzliche Gabe von Vit. C nicht berücksichtigt.

| Gewichtsklasse in Gramm | Zahl der Probanden | Zahl der Erhöhung. | mg% Tyrosin 10-20 | 20-30 | > 30 |
|---|---|---|---|---|---|
| 1000-1490 | 2 | 2 | - | 1 | 1 |
| 1500-1990 | 25 | 12 | 2 | 8 | 2 |
| 2000-2490 | 21 | 11 | - | 5 | 6 |
| > 2500 | 3 | 2 | - | 2 | - |
| Gesamtzahl | 51 | 27 | 2 | 16 | 9 |

Tabelle V

Zusammenstellung der Tyrosinwerte aller Kinder, die mit Multival ernährt wurden. Als Tyrosinerhöhung wurden Werte angesprochen, die an verschiedenen Tagen über 10 mg% lagen.

| Gewichtsklasse in Gramm | Zahl der Probanden | Zahl der Erhöhung. | mg% Tyrosin 0-5 | 5-10 | >10 |
|---|---|---|---|---|---|
| 1000-1490 | - | - | - | - | - |
| 1500-1990 | 5 | 1 | 3 | 1 | 1 |
| 2000-2490 | 10 | 1 | 4 | 5 | 1 |
| > 2500 | - | - | - | - | - |
| Gesamtzahl | 15 | 2 | 7 | 6 | 2 |

Aus den Tabellen IV und V ergibt sich, daß von 51 Kindern, die mit Alete Initial ernährt wurden, 27 eine Erhöhung des Tyrosinspiegels bekamen = 53%.

Im Gegensatz dazu hatten von 15 mit Miltival ernährten Kindern nur 2 eine Erhöhung des Tyrosinspiegels = 13.3%. Die Werte gingen in diesen Fällen nicht über 17 mg% hinaus.

Tabelle VI

Gruppe I der mit Alete Initial ernährten Kinder.
Keine orale Vitamin C-Zufuhr.

| Gewichtsklasse | Zahl der Probanden | Tyrosinerhöhung |
|---|---|---|
| I 1000-1490 | 2 | 2 |
| II 1500-1990 | 13 | 7 |
| III 2000-2490 | 14 | 8 |
| IV > 2500 | 3 | 2 |
| Gesamtzahl | 32 | 19 |

Tyrosin

Tabelle VII

Gruppe 2 der mit Alete Initial ernährten Kinder.
Orale Zufuhr von 50 mg Vit. C pro 100 ml Nahrung.

| Gewichtsklasse | Zahl der Probanden | Tyrosinerhöhung |
|---|---|---|
| I 1000-1400 | 0 | 0 |
| II 1500-1990 | 6 | 2 |
| III 2000-2490 | 2 | 0 |
| IV > 2500 | 0 | 0 |
| Gesamtzahl | 8 | 2 |

Tabelle VIII

Gruppe 3 der mit Alete Initial ernährten Kinder.
Orale Zufuhr von 75 mg Vit. C pro 100 ml Nahrung.

| Gewichtsklasse | Zahl der Probanden | Tyrosinerhöhung |
|---|---|---|
| I 1000-1490 | 0 | 0 |
| II 1500-1990 | 6 | 3 |
| III 2000-2490 | 5 | 3 |
| IV > 2500 | 0 | 0 |
| Gesamtzahl | 11 | 6 |

19 von 51 Kindern, die mit Alete Initial ernährt wurden, erhielten zusätzlich eine orale Zufuhr von 50 bzw. 75 mg Vit. C, in Form von Cebion Tr., jeweils pro 100 ml Nahrung. Von diesen 19 Kindern zeigten 8 eine Erhöhung des Tyrosinspiegels = 42.1%. Es ist zu bemerken, daß die meisten Erhöhungen (6) bei der höheren Dosierung von Vit. C auftraten.

Die folgenden Tabellen IX-XI geben eine Aufschlüsselung der Tyrosinwerte nach dem Grad der Erhöhung. Dabei sind nur die Fälle mit einer Hypertyrosinaemie berücksichtigt.

Tabelle IX: Gruppe 1

| Gewichtsklasse in Gramm | Zahl der Probanden | mg% Tyrosin 10-20 | 20-30 | > 30 |
|---|---|---|---|---|
| I 1000-1490 | 2 | - | 1 | 1 |
| II 1500-1990 | 7 | 2 | 4 | 1 |
| III 2000-2490 | 8 | - | 4 | 4 |
| IV > 2500 | 2 | - | 2 | - |
| Gesamtzahl | 19 | 2 | 11 | 6 |

Tabelle X: Gruppe 2

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| I 1000-1490 | 0 | - | - | - |
| II 1500-1990 | 2 | 1 | 1 | - |
| III 2000-2490 | 0 | - | - | - |
| IV > 2500 | 0 | - | - | - |
| Gesamtzahl | 2 | 1 | 1 | 0 |

Tabelle XI: Gruppe 3

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| I 1000-1490 | 0 | - | - | - |
| II 1500-1990 | 3 | - | 2 | 1 |
| III 2000-2490 | 3 | - | 1 | 2 |
| Gesamtzahl | 6 | 0 | 3 | 3 |

Tabelle XII

Verhalten des Tyrosinspiegels nach Belastung mit 250 mg Cebion iv. Es handelt sich um Patienten, die in Tabelle II bereits aufgeführt sind. Die Fallnummern beziehen sich auf Gruppenzugehörigkeit und Fallnummer in der betreffenden Gruppe.

| Fall | Patient | Geschlecht | Alter (Tag) | gEW/kg/Tag | mg% Tyrosin | Cebion 250 mg |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 1/1 | St.D. | m | 12. | 5.43 | 29.96 | 17 h |
| | | | 13. | 5.32 | 26.11 | |
| | | | 14. | 5.14 | 29.38 | |
| | | | 15. | 5.53 | 30.84 | |
| | | | 16. | 5.35 | 33.43 | |
| 1/2 | L.S. | w | 10. | 5.04 | 24.48 | 19 h |
| | | | 11. | 4.95 | 19.26 | |
| | | | 12. | 4.80 | 20.01 | |
| | | | 13. | 4.77 | 21.29 | |
| | | | 14. | 4.97 | 22.43 | |
| 1/9 | St.G. | m | 12. | 5.73 | 28.59 | 17 h |
| | | | 13. | 5.63 | 19.41 | |
| | | | 14. | 5.45 | 18.83 | |
| | | | 15. | 5.58 | 24.42 | |
| | | | 16. | 5.36 | 31.78 | |
| 1/19 | H.E. | m | 9. | 4.53 | 28.44 | 11 h |
| | | | 11. | 4.79 | 25.87 | |
| | | | 12. | 4.75 | 22.26 | |
| | | | 13. | 4.72 | 13.44 | |
| | | | 14. | 4.69 | 5.20 | |
| 3/1 | Br.M. | w | 18. | 5.02 | 31.91 | 11 h |
| | | | 19. | 4.98 | 27.22 | |
| | | | 20. | 4.93 | 18.90 | |
| | | | 21. | 4.89 | 11.19 | |
| 3/2 | W.S. | w | 15. | 5.08 | 21.46 | 11 h |
| | | | 17. | 5.57 | 25.38 | |
| | | | 18. | 5.43 | 21.41 | |
| | | | 19. | 5.32 | 18.81 | |
| | | | 22. | 5.22 | 15.28 | |
| 3/3 | K.G. | m | 8. | 5.36 | 27.05 | am 9. Tag |
| | | | 9. | 5.20 | 19.69 | 2 h |
| | | | 10. | 5.00 | 17.83 | |
| | | | 11. | 5.97 | 14.81 | |
| | | | 13. | 5.81 | 13.25 | |
| | | | 16. | 5.45 | 15.04 | |
| 3/6 | B.P. | m | 10. | 5.09 | 25.81 | 23 h |
| | | | 11. | 5.00 | 28.89 | |
| | | | 12. | 4.98 | 31.63 | |
| | | | 13. | 4.91 | 29.38 | |
| | | | 14. | 4.89 | 27.35 | |

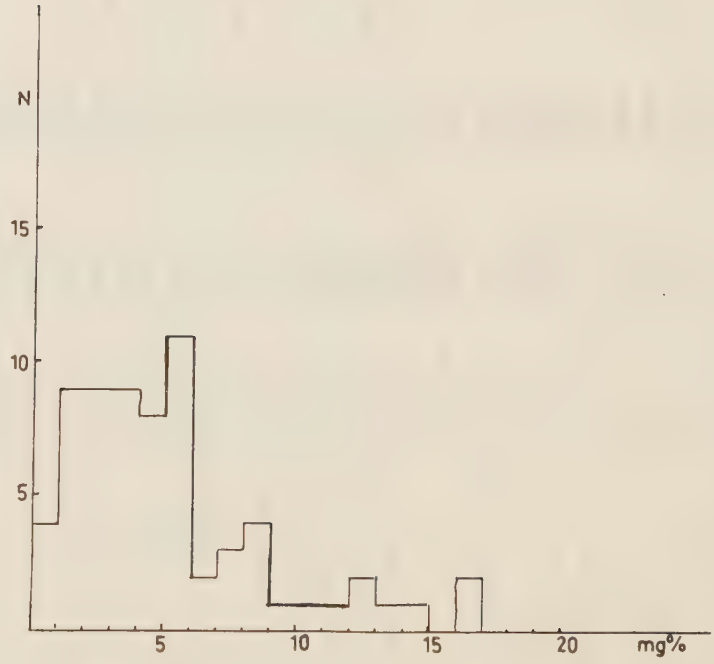



Abb. 1: Häufigkeitsverteilung der Tyrosin-Konzentrationen. Multival.
N = Zahl der Einzelbestimmungen.

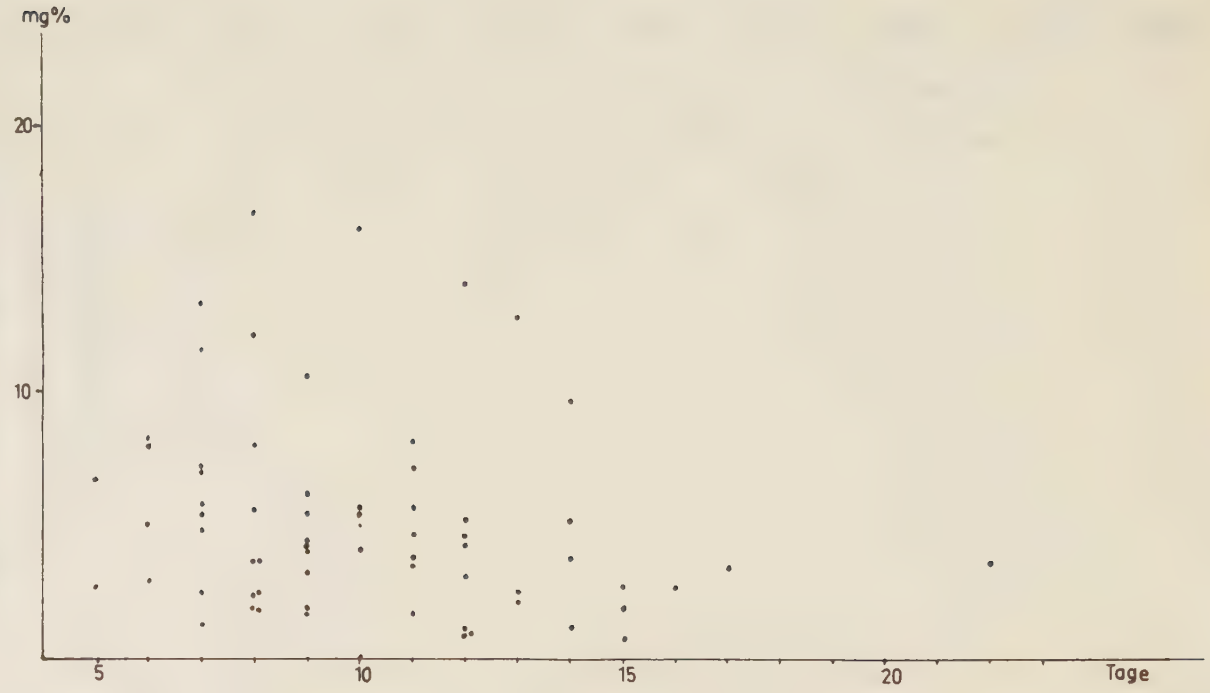



Abb. 2: Tyrosin-Konzentrationen im Verhältnis zum Alter. Multival.

Abb. 3: Häufigkeitsverteilung der Tyrosin-Konzentrationen. Alete Initial.
N = Zahl der Einzelbestimmungen.

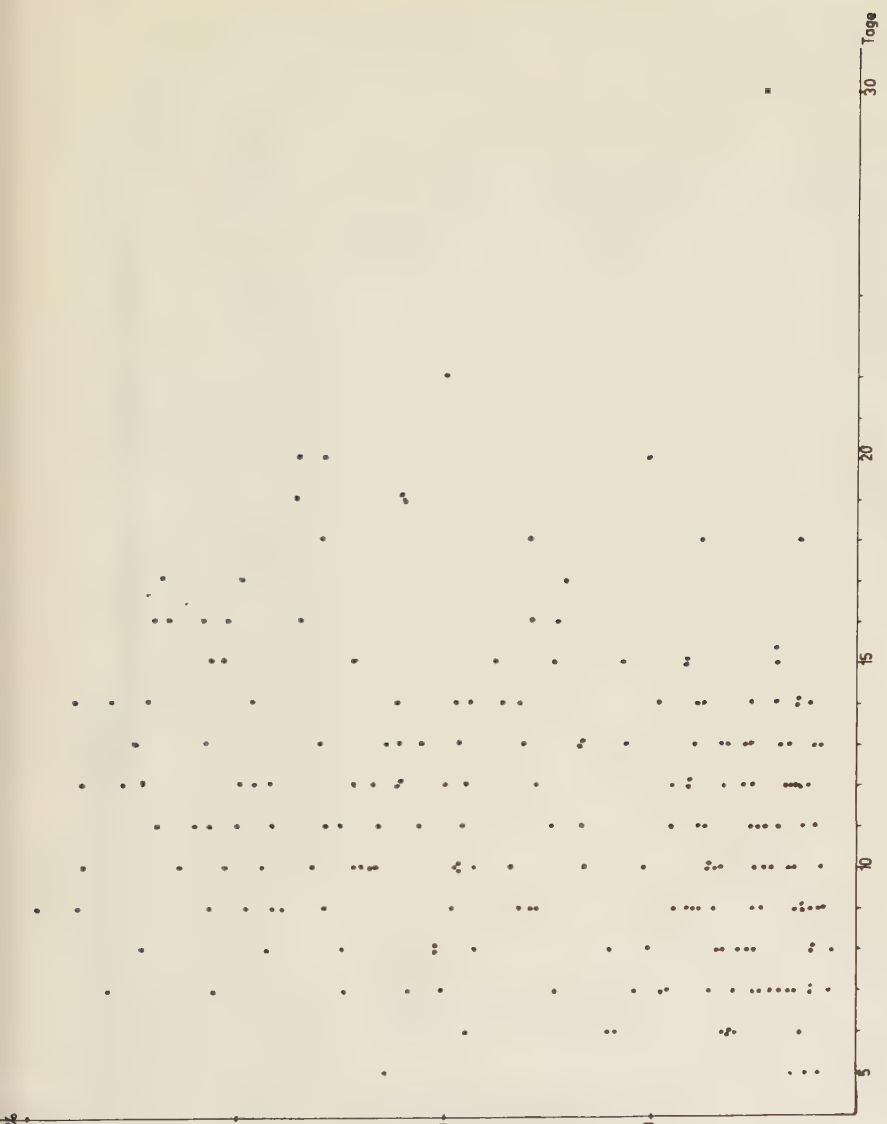



Abb. 4: Tyrosin-Konzentrationen im Verhältnis zum Alter. Alete Initial.

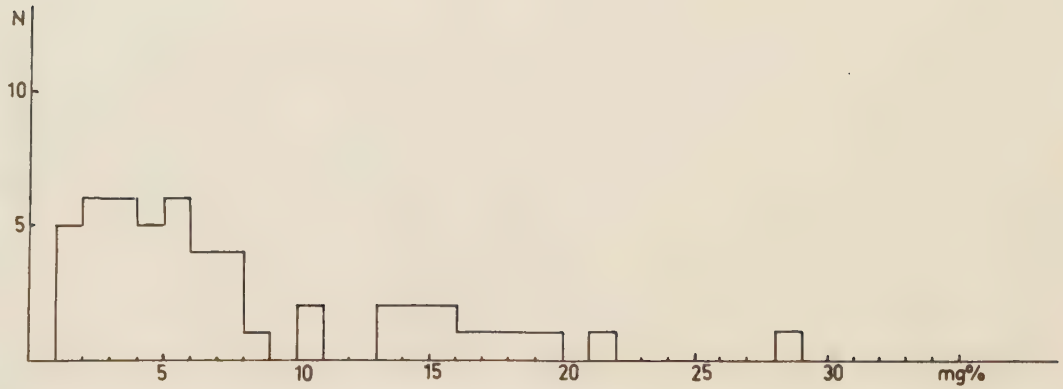



Abb. 5: Häufigkeitsverteilung der Tyrosin-Konzentrationen. Alete Initial + Vitamin C 50 mg p.o.
N = Zahl der Einzelbestimmungen.

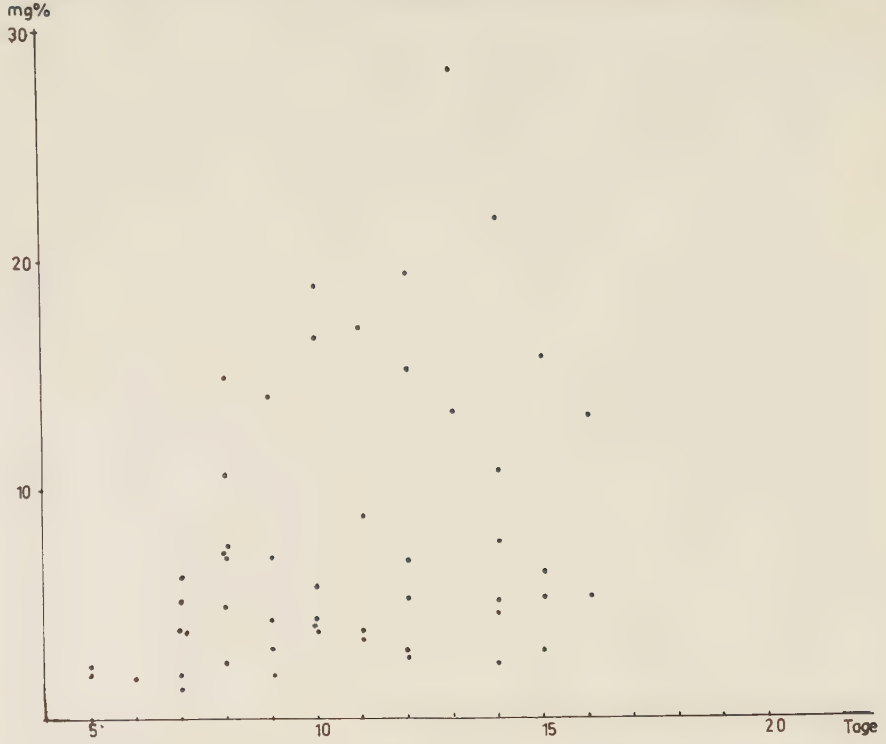



Abb. 6: Tyrosin-Konzentrationen im Verhältnis zum Alter. Alete Initial + Vitamin C 50 mg p. o.

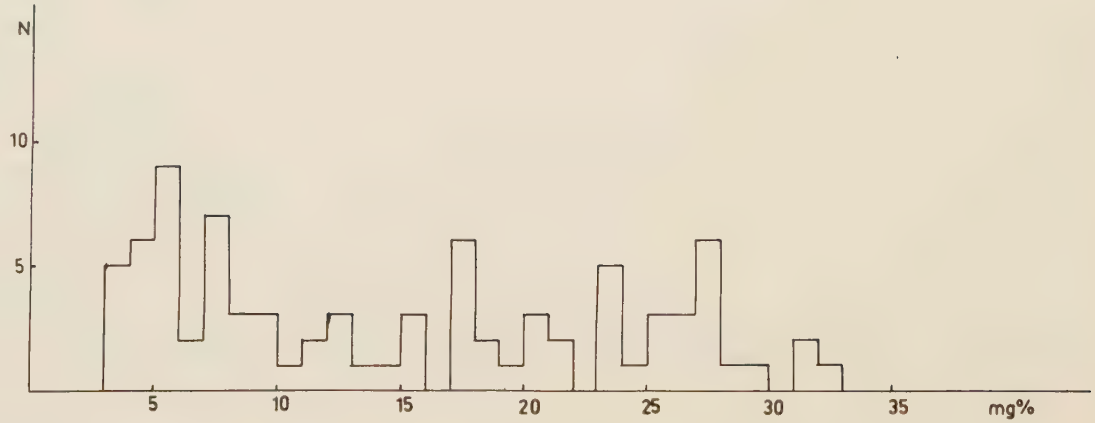



Abb. 7: Häufigkeitsverteilung der Tyrosin-Konzentrationen. Alete Initial + Vitamin C 75 mg p.o.
N = Zahl der Einzelbestimmungen.

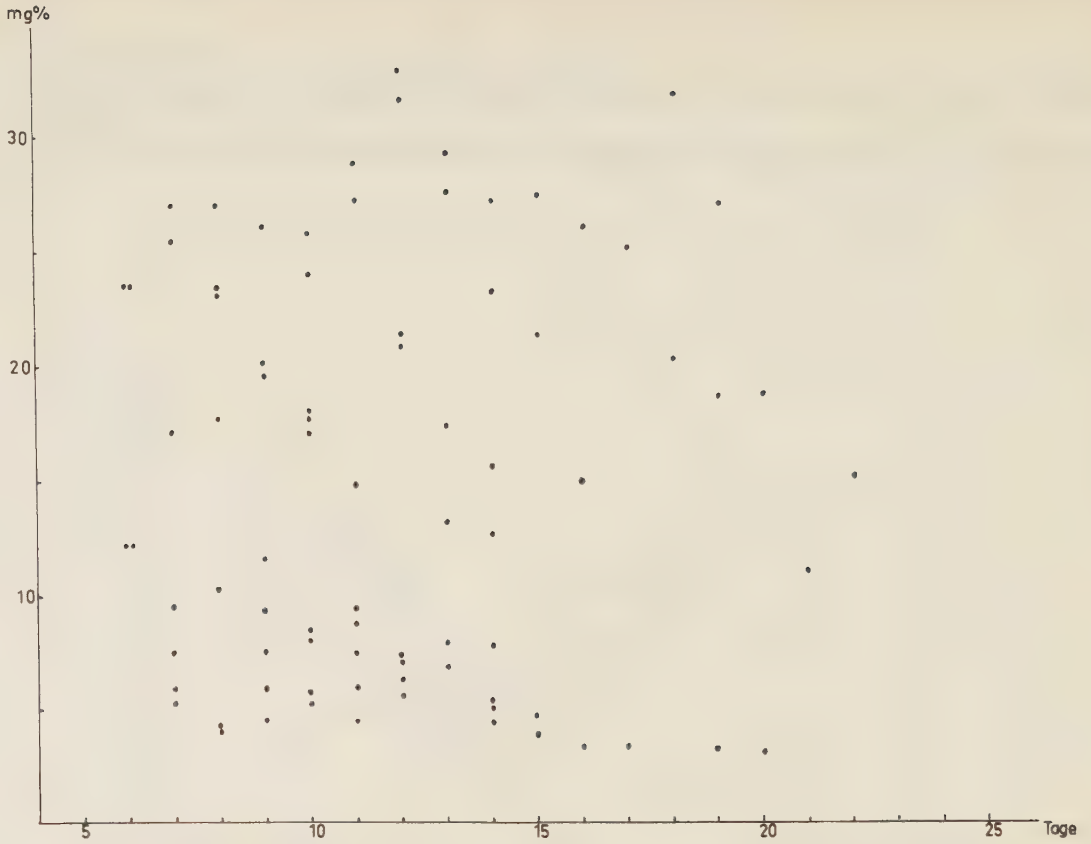



Abb. 8: Tyrosin-Konzentrationen im Verhältnis zum Alter. Alete Initial + Vitamin C 75 mg p.o.

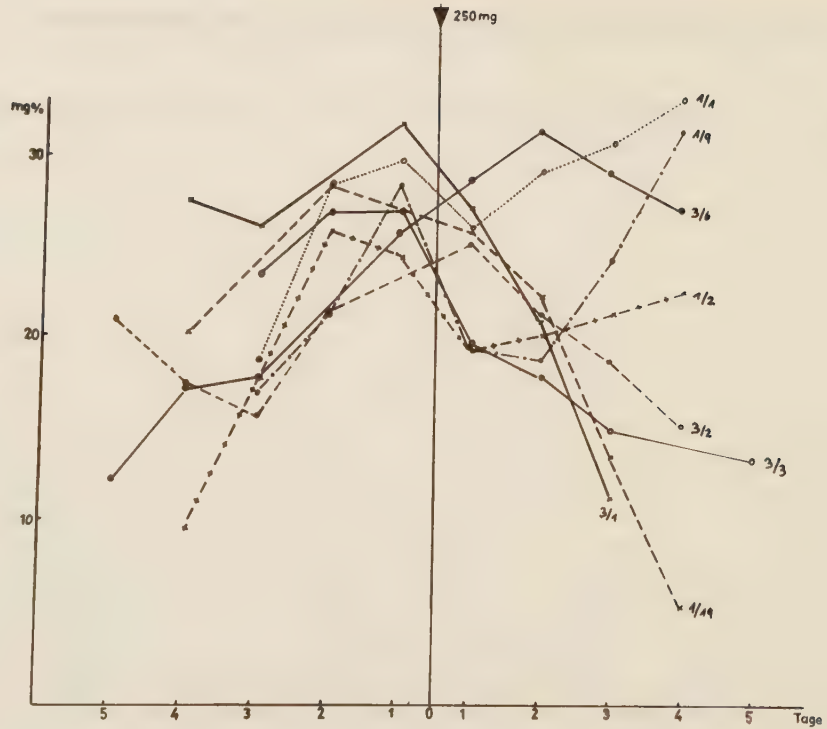



Abb. 9: Verlaufskurven der Tyrosin-Konzentrationen von 8 Frühgeborenen vor und nach iv.-Belastung mit 250 mg Vitamin C.
Der Pfeil bezeichnet den Zeitpunkt der Injektion. Auf der Abszisse sind die Tage vor bzw. nach der Injekjektion abgetragen.

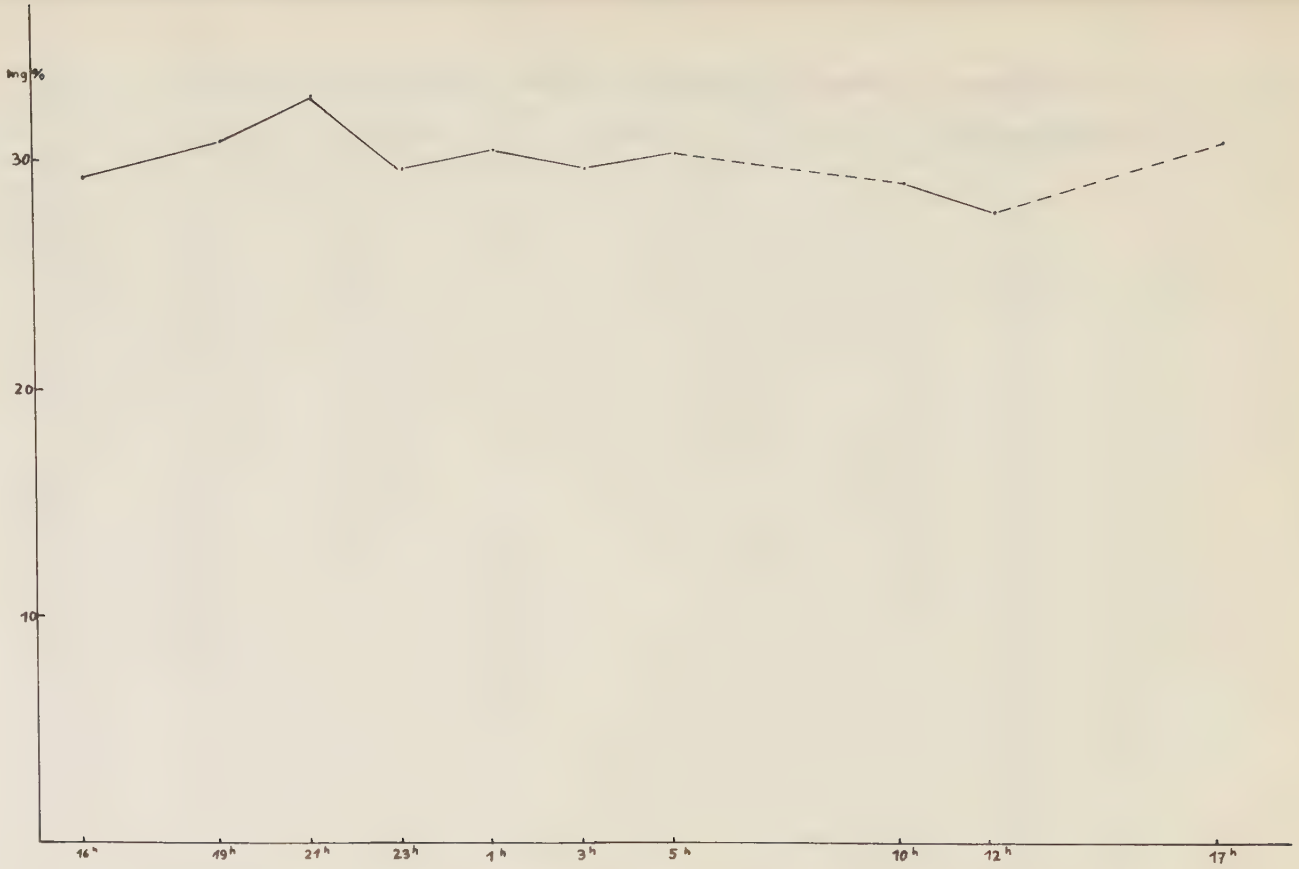



Abb. 10: Tagesprofil des Tyrosin-Spiegels nach iv.-Belastung mit 250 mg Cebion.

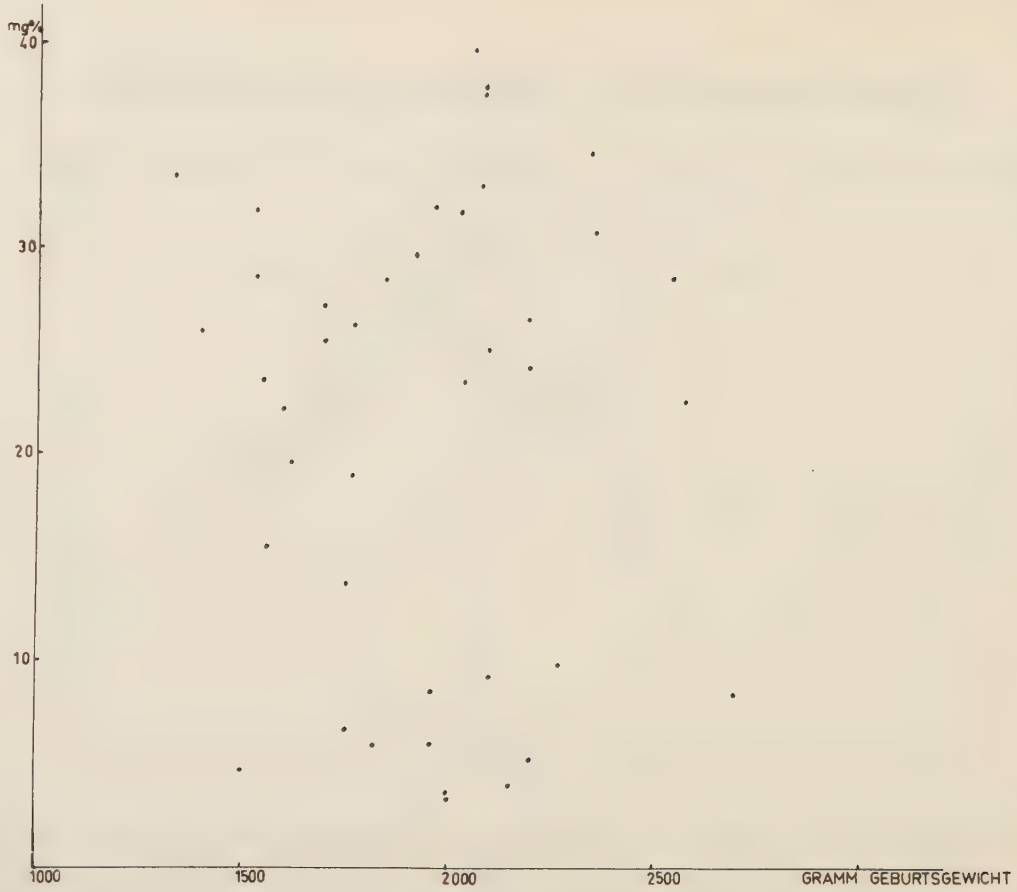



Abb. 11: Maximal erreichte Tyrosin-Konzentrationen in Bezug zum Geburtsgewicht.

## E BESPRECHUNG DER ERGEBNISSE

Die Ergebnisse bestätigen die Aussage aller früheren Untersucher, daß die Tyrosinstoffwechselstörung Frühgeborener vom Proteingehalt der Nahrung abhängig ist.

In dieser Arbeit wurden zwei Nahrungen verglichen, die in ihrem Eiweißgehalt große Unterschiede aufweisen. Multival$^{R}$ enthält nach Angaben der Hersteller 1.72 g Eiweiß pro 100 ml, Alete Initial$^{R}$ 3.0 g pro 100 ml. Die Eiweiß-Zufuhr pro kg Körpergewicht lag in unseren Untersuchungsreihen vom 8. Lebenstage an bei der mit Multival ernährten Gruppe zwischen 2.5 und 3.5 g. Demgegenüber bekam die Gruppe der mit Alete Initial ernährten Kinder vom 8. Lebenstage an zwischen 4.5 und 6.5 g Eiweiß/kg/Tag.
Der Vitamin C-Gehalt beider Nahrungen ist mit 5 mg pro 100 ml gleich. Bezogen auf den Proteingehalt ist er allerdings bei Multival beinahe doppel so hoch.
Trotz der geringen Eiweiß-Zufuhr trat bei der Multival-Gruppe in 2 Fällen ($\approx$ 13%) eine Hypertyrosinaemie auf. Eines dieser Kinder bekam weniger als 3 g EW/kg/Tag.
Wie Abb. 2 zeigt, war die Dauer der Hypertyrosinaemie nur kurz. Am 14. Lebenstage hatten beide Kinder bereits wieder Werte unter 10 mg%.

Die Hypertyrosinaemie-Rate war bei der Alete-Gruppe erwartungsgemäß höher. Sie umfaßte 53 % der untersuchten Kinder und lag damit höher als bisher in der Literatur angegeben wurde (Bremer et al. (3) 30%, Ghadimi und Pecora (8) 36%, Hsia et al. (19) 43%, La Du et al. (35) 25%, Mathews und Partington (45) 35%).
Die Tyrosinerhöhung dauerte länger als bei der Vergleichsgruppe. Am 15. Lebenstage hatte ein großer Teil der Kinder noch Blutspiegel von mehr als 20, z.T. mehr als 30 mg%. Neben dem selteneren Auftreten ist also auch Dauer und Ausmaß der Hypertyrosinaemie bei niedrigerer Eiweiß-Zufuhr geringer.

Bei den Untersuchungen über den Einfluß der Ascorbinsäure standen die Ergebnisse in Gegensatz zu den Arbeiten von Light et al. (41) und Tosberg und Bremer (63). Bei den Versuchen von Light konnte der erhöhte Tyrosinspiegel mit oralen Ascorbinsäure-Gaben von durchschnittlich 100 mg pro Tag gesenkt

werden, bei der anderen Untersuchergruppe (63) trat unter der gleichen Dosierung keine Hypertyrosinaemie auf.

In der vorliegenden Arbeit konnte trotz erheblich höherer Dosierung der Ascorbinsäure mit 200-300 mg pro Tag eine Hypertyrosinaemie weder verhindert noch beeinflußt werden.
Entgegen den Befunden von Light et al. (41), die mit einer Einzeldosis von 100 mg Ascorbinsäure im. bereits einen deutlichen Abfall des Tyrosinblutspiegels erzeugen konnten, sind unsere Ergebnisse nicht eindeutig (Abb. 9). Zum Teil sind die Werte sicher beeinflußt durch das Alter der Kinder (3/1 und 3/2, Abb. 9). Es handelt sich in beiden Fällen um Kinder, bei denen die iv.-Belastung erst am 19. bzw. 17 Lebenstage erfolgte. Das Absinken des Tyrosinspiegels muß nicht unbedingt als Ascorbinsäure-Wirkung aufgefaßt werden, sondern kann ein spontaner Abfall sein, wie er gewöhnlich in diesem Alter eintritt (3).

Das Tagesprofil, das bei einem Kind angefertigt wurde, diente zur Kontrolle, ob evtl. kurzfristige Blutspiegelsenkungen entstanden wären, die man bei der üblichen Methode hätte übersehen können. Die geringen Schwankungen in der Tyrosinkonzentration sind durch die Methode bedingt. Ein Einfluß der Ascorbinsäure ist nicht festzustellen.

Die vorliegenden Ergebnisse dieser Untersuchung über den Einfluß der Ascorbinsäure auf den Tyrosinstoffwechsel Frühgeborener zeigen, daß eine Hypertyrosinaemie trotz unphysiologisch hoher Dosen von Vitamin C eintreten kann. Die von uns zugeführte Eiweiß-Menge lag im Gesamt-Durchschnitt mit ca. 5.2 g/kg/Tag nur wenig über der von Light angegebenen Menge von 5.0 g/kg/Tag.

Man könnte diese Ergebnisse auf folgende Weise deuten:
Da von verschiedenen Untersuchern die Beseitigung sowohl der Tyrosylurie als auch der Hypertyrosinaemie durch Ascorbinsäure-Zufuhr nachgewiesen und experimentell eine Aktivitätssteigerung des Tyrosin-oxydierenden-Systems der Leber festgestellt werden konnte, ist am Einfluß der Ascorbinsäure nicht zu zweifeln.
Bei einem so hohen Eiweiß-Angebot mit der Nahrung, wie es bei unserem Untersuchungsgut vorlag, scheint aber der protektive Einfluß der Ascorbinsäure nicht auszureichen, um ein Auftreten der Tyrosinstoffwechselstörung Frühgeborener zu verhindern.

Eine Beeinträchtigung des Gedeihens konnte bei keinem der untersuchten Kinder beobachtet werden. Die Gewichtszunahme war in allen Gruppen gleichmäßig. Die Kinder waren auch in ihrem allgemeinen Verhalten völlig unauffällig.

Krampfanfälle, wie sie von Menkes und Jervos (47) bei einem Kind beschrieben wurden, traten nicht auf. Diese Befunde entsprechen denen verschiedener anderer Untersuchungen (1, 3, 51, 63).
Ob ein Einfluß der Hypertyrosinaemie - besonders bei langer Dauer - auf die geistige Entwicklung der Kinder besteht, läßt sich heute noch nicht sagen.

## F ZUSAMMENFASSUNG

1. Bei 66 gesunden Frühgeborenen mit einem Geburtsgewicht zwischen 1300 und 2600 Gramm wurden 420 Bestimmungen der Serum-Konzentrationen von Tyrosin, Phenylalanin und Tryptophan gemacht. 15 der untersuchten Kinder bekamen eine eiweißarme, 51 eine eiweißreiche Diät.

2. Aus der Gruppe mit eiweißarmer Nahrung entwickelten 13%, aus der mit eiweißreicher 53% der Kinder eine Hypertyrosinaemie.

3. Dauer und Ausmaß der Hypertyrosinaemie bei eiweißarmer Diät waren geringer als bei eiweißreicher.

4. Der Einfluß von Ascorbinsäure, in hoher Dosierung oral verabreicht, wurde untersucht. In der Kontrollgruppe ohne orale Vit. C-Zufuhr hatten 59% der Kinder eine Hypertyrosinaemie, in der Gruppe mit oraler Zufuhr von 75 mg Cebion pro 100 ml Nahrung waren es 54%.

5. Die Dauer der Hypertyrosinaemie wurde durch Ascorbinsäure nicht beeinflußt.

6. Eine iv.-Belastung mit 250 mg Cebion zeigte kein eindeutiges Absinken des Serum-Tyrosinspiegels.

7. Das Tagesprofil der Tyrosinwerte im Serum eines Kindes nach iv.-Belastung mit 250 mg Cebion ließ keinen Einfluß erkennen.

8. Das Gedeihen der Kinder wurde durch den hohen Tyrosinspiegel nicht beeinträchtigt.

9. Phenylalanin- und Tryptophan-Konzentrationen im Serum sind mitbestimmt worden. Es wurde auf eine Auswertung der Ergebnisse verzichtet.

## G LITERATURVERZEICHNIS


1. Avery, M.E., Clow, C.L., Menkes, J.H., Ramos, A., Scriver, Ch.R., Stern, L., and Wasserman, B.P.: Transient tyrosinemia of the newborn: Dietary and Clinical aspects.
   Pediatrics 39, 378, 1967

2. Bloxam, H.R., Day, M.G., Gibbs, N.K., and Woolf, L.I.: An inborn defect in the metabolism of tyrosine in infants on a normal diet.
   Biochem. J. 77, 320, 1960

3. Bremer, H.J., Tosberg, P. und Hönscher, U.: Untersuchungen über die Tyrosinstoffwechselstörung Frühgeborener. I. Veränderungen des Tyrosin- und Phenylalaninspiegels im Blut Frühgeborener während der ersten Lebenswochen.
   Ann. paediat. 206, 12, 1966

4. Csanyi, V., Greengard, O., and Knox, W.E.: The induction of tyrosine aminotransferase by glucagon and hydrocortison.
   J. Biol. Chem. 242, 2688, 1967

5. Dawkins, Ann. N.Y. Acad. Sci 111, 203, 1963, cit. bei Csanyi et al., s. Nr. 4

6. Etzwiler, D.D., McNamara, H., Kretchmer, H., and Levine, S.Z.: The effect of corticotropin on the renal clearance of tyrosine and p-hydroxyphenylpyruvate in premature infants.
   Amer. J. Dis. Child. 94, 541, 1957

7. Garren, L. D., Howell, R.R., Tomkins, G.M., and Crocco, R.M.: A paradoxical effect of actinomycin D: The mechanism of regulation of enzyme synthesis by hydrocortisone.
   Proc. Nat. Acad. Sci. 52, 1121, 1964

8. Ghadimi, H., and Pecora, P.: Plasma amino acids after birth.
   Pediatrics 34, 182, 1964

9. Goldstein, L., Stella, E.J., and Knox, W.E.: The effect of hydrocortisone on tyrosine-α-ketoglutarate transaminase and tryptophan pyrrolase activities in the isolated, perfused rat liver.
J. Biol. Chem. 237, 1723, 1962

10. Goswami, M.N.D., and Knox, W.E.: Developmental changes of p-HPPA-oxidase activity in mammalian liver.
Biochim. Biophys. Acta 50, 35, 1961

11. Goswami, M.N.D., and Knox, W.E.: An evaluation of the role of ascorbic acid in the regulation of tyrosine metabolism.
J. Chron. Dis. 16, 363, 1963

12. Greengard, O., and Baker, G.T.: Glucagon, starvation and the induktion of liver enzyme by hydrocortisone.
Science 154, 1461, 1966

13. Greengard, O., Baker, G.T., Horowitz, M.L., and Knox, W.E.: Effects of irradiation and starvation on the regulation of rat liver enzymes.
Proc. Nat. Acad. Sci. USA 56, 1303, 1966

14. Greengard, O., and Dewey, H.K.: Initiation by glucagon of the premature development of tyrosine aminotransferase, serine dehydratase, and glucose-6-phosphatase in fetal rat liver.
J. Biol. Chem. 242, 2986, 1967

15. Greengard, O., Smith, M.A., and Acs, G.: Relation of cortisone and synthesis of ribonucleic acid to induced and developmental enzyme formation.
J. Biol. Chem. 238, 1548, 1963

16. Hager, S.E., Gregerman, R.J., and Knox, W.E.: p-hydroxyphenyl-pyruvate oxidase of liver.
J. Biol. Chem. 225, 935, 1957

17. Hartmann, F.A., and Brownell, K.A.: The Adrenal Gland.
Philadelphia, Lea &Febiger, p. 285, 1949

18. Holten, D., Wicks, W.D., and Kenney, F.T.: Studies on the role of Vit. $B_6$ derivatives in regulating tyrosine-α-ketoglutarate transaminase activity in vitro and in vivo.
J. Biol. Chem. 242, 1053, 1967

19. Hsia, D.Y., Litwack, M., O'Flynn, M., and Jakovic, S.: Serum phenylalanine and tyrosine levels in the newborn infant.
New.Engl. J. Med. 267, 1067, 1962

20. Huisman, T.H.J., and Jonxis, J.H.P.: Some investigations on the metabolism of phenylalanine and tyrosine in children with Vit. C deficiency.
Arch. Dis. Child. 32, 77, 1957

21. Kenney, F.T.: Induction of tyrosine-α-ketoglutarate transaminase in rat liver.
J. Biol. Chem. 237, 1610, 1962

22. Kenney, F.T.: Induction of tyrosine-α-ketoglutarate transaminase in rat liver. IV. Evidence for an increase in the rate of enzyme synthesis.
J. Biol. Chem. 237, 3495, 1962

23. Kenney, F.T., and Albritton, W.C.: Regression of enzyme synthesis at the translational level and its hormonal control.
Proc. Nat. Acad. Sci. USA 54, 1693, 1965

24. Kenney, F.T., and Flora, R.M.: Induction of tyrosine-α-ketoglutarate transaminase in rat liver I. hormonal nature.
J. Biol. Chem. 236, 2699, 1961

25. Kenney, F.T., and Holten, D.: unpublished data.

26. Knox, W.E. in G. Weber: Advances in Enzyme Regulation.
Vol. 2, Pergamon Press, Oxford, p. 311, 1964

27. Knox, W.E., and Goswami, M.N.D.: The mechanism of p-hydroxyphenylpyruvate accumulation in guinea pigs fed tyrosine.
J. Biol. Chem. 235, 2662, 1960

28. Knox, W.E., Goswami, M.N.D., and Lynch, R.D.: The induction of tyrosyluria in young rats.
Ann. N.Y. Acad. Sci. 111, 218, 1963

29. Knox, W.E., and LeMay-Knox, M.: The oxidation in liver of L-tyrosine to acetoacetate through p-HPP and homogentisic acid.
Biochem. J. 49, 686, 1951

30. Knox, W.E., Linder, M.C., Lynch, R.D., and Moore, C.L.: The enzymatic basis of tyrosyluria in rats fed tyrosine.
J. Biol. Chem. 239, 3821, 1964

31. Kretchmer, N., Levine, S.Z., McNamara, H., and Barnett, H.L.: Certain aspects of tyrosine metabolism in the young. I. The development of the tyrosine oxidizing system in human liver.
J. Clin. Invest. 35, 236, 1956

32. Kretchmer, N., Levine, S.Z., and McNamara, H.: The in vitro metabolism of tyrosine and its intermediates in the liver of premature infants.
Amer. J. Dis. Child. 93, 19, 1957

33. Kretchmer, N., and McNamara, H.: Certain aspects of tyrosine metabolism in the young. II. The tyrosine oxidizing system of the fetal rat liver.
J. Clin. Invest. 35, 1089, 1956

34. La Du, B.N., and Greenberg, O.: Ascorbic acid and the oxidation ot tyrosine.
Science, 117, 111, 1953

35. La Du, B.N., Howell, R., Michael, P.J., and Sober, E.K.: A quantitative micromethode for the determination of phenylalanine and tyrosine in blood and its application in the diagnosis of phenylketonuria.
Pediatrics 32, 39, 1963

36. La Du, B.N., and Zannoni, V.G.: The tyrosine oxidation system of liver. II. Oxidation of p-Hydroxyphenylpyruvic acid to homogentisic acid.
J. Biol. Chem. 217, 777, 1955

37. Levine, S.Z., Barnett, H.L., Biermann, N., and McNamara, H.: Effect of ACTH and some adrenocortical steroids on the metabolism of tyrosine and phenylalanine in premature infants.
Science 113, 311, 1951

38. Levine, S.Z., Gordon, H.H., and Marples, E.: A defect in the metabolism of tyrosine and phenylalanine in premature infants. II. Spontaneous occurence and eradication by vitamin C.
J. Clin. Ivest. 20, 209, 1941

39. Levine, S.Z., Marples, E., and Gordon, H.H.: A defect in the metabolism of aromatic amino acids in premature infants. I. The role of vitamin C.
Science 90, 620, 1939

40. Levine, S.Z., Marples, E., and Gordon, H.H.: A defect in the metabolism of tyrosine and phenylalanine in premature infants. I. Identification and assay of intermediary products.
J. Clin. Invest. 20, 195, 1941

41. Light, I.J., Berry, H.K., and Sutherland, J.M.: Aminoacidemia of prematurity. Its response to ascorbic acid.
Amer. J. Dis. Child. 112, 229, 1966

42. Lin, E.C.C., and Knox, W.E.: Adaptation of the rat liver tyrosine-α-ketoglutarate transaminase.
Biochim. Biophys. Acta 26, 85, 1957

43. Lin, E.C.C., and Knox, W.E.: Specifity of the adaptive response of Tyrosine-α-ketoglutarate transaminase in the rat.
J. Biol. Chem. 233, 1186, 1958

44. Litwack, G., and Diamondstone, Th.: Nonspecific stimulation of tyrosine-α-ketoglutarate transaminase activity in vivo.
J. Bio. Chem. 237, 468, 1962

45. Mathews, J., and Partington, M.W.: The plasma tyrosine levels of premature babies.
Arch. Dis. Child. 39, 371, 1964

46. Menkes, H.J., and Avery, M.E.: The metabolism of phenylalanine and tyrosine in the premature infant.
Bull. Hopkins Hosp. 113, 301, 1963

47. Menkes, J., and Jervis, G.A.: Developmental retardation associated with an abnormality in tyrosine metabolism.
Pediatrics 28, 399, 1961

48. Morris, J.E., Harpur, E., and Goldbloom, A.J.: The metabolism of L-tyrosine in infantile scurvy.
J. Clin. Invest. 29, 325, 1950

49. Nitowsky, H.M., Govan, C.D., and Gordon, H.H.: The effect of hemopoetic and other agents on the hydroxyphenyluria of premature infants.
Amer. J. Dis. Child. 85, 462, 1953

50. Partington, M.W.: Placental transfer of L-tyrosine in rabbits.
Biochim. Biophys. Acta 117, 473, 1966

51. Partington, M.W., and Mathews, J.: The relation of plasma tyrosine level to weight of premature infants.
Pediatrics 68, 749, 1966

52. Rienits, K.G.: Metabolism of L-ascorbic acid and L-tyrosine in guinea pig liver.
J. Biol. Chem. 182, 11, 1950

53. Rogers, W.F., and Gardener, F.H.: Tyrosine metabolism in human scurvy.
J. Lab. Clin. Med. 34, 1491, 1949

54. Sayers, G., Sayers, M.A., Tsan-Ying Liang, and Long, C.N.H.: The cholesterol and ascorbic acid content of the adrenal, liver, brain, and plasma following hemorrhage.
Endocrinology 37, 96, 1945

55. Sealock, R.R., and Goodland, R.L.: Ascorbic acid, a coenzyme in tyrosine oxidation.
Science 114, 645, 1951

56. Sealock, R.R., Goodland, R.L., Summerwell, W.N., and Brierly, J.M.: The role of ascorbic acid in the oxidation of L-tyrosine by guinea pig liver extracts.
J. Biol. Chem. 196, 761, 1952

57. Sealock, R.R., Perkinson, J.E. Jr., and Basinski, D.H.: Further analysis of the role of ascorbic acid in phenylalanine and tyrosine metabolism.
J. Biol. Chem. 140, 153, 1941

58. Sealock, R.R., and Silberstein, H.E.: The control of experimental alcaptonuria by means of vitamin C.
Science 90, 517, 1939

59. Sealock, R.R., and Silberstein, H.E.: The excretion of homogentisic acid and other tyrosine metabolites by the vitamin C-deficient guinea pig.
J. Biol. Chem. 135, 251, 1940

60. Sereni, F., Kenney, F.T., and Kretchmer, N.: Factors influencing the development of tyrosine-$\alpha$-ketoglutarate transaminase activity in rat liver.
J. Biol. Chem. 234, 609, 1959

61. Sereni, F., McNamara, H., Madoka, S., Kretchmer, N., and Barnett, H.L.: Concentration in plasma and rate of urinary excretion of amino acids in premature infants.
Pediatrics, 15, 575, 1955

62. Steinebrei, H.: Ausmaß der Vit. C Sättigung bei Frühgeborenen.
Klin. Wschr. 18, 489, 1939

63. Tosberg, P., Bremer, H.J. und Spliedt, A.: Zur Tyrosinstoffwechselstörung Frühgeborener: Die Vit. C-Abhängigkeit des Tyrosinspiegels im Blut Frühgeborener.
Helv. Paediatr. Acta 21, 439, 1966

64. Toverud, K.U.: The vitamin C content of the liver of newborn infants.
Arch. Dis. Child. 10, 313, 1935

65. Unger, R.H., Eisentraut, A.M., McCall, M.S., and Madison, L.L.: Measurements of endogenous glucagon in plasma and the influence of blood glucose concentration upon its secretion.
J. Clin. Invest. 41, 682, 1962

66. Zannoni, V.G., and La Du, B.N.: The tyrosine oxidation system of liver. IV. Studies on the inhibition of p-HPPA-oxidase by excess substrate.
J. Biol. Chem. 234, 2925, 1959

67. Zannoni, V.G., and La Du, B.N.: I. Studies on the defect in tyrosine metabolism in scorbutic guinea pigs.
J. Biol. Chem. 235, 165, 1960

68. Zannoni, V.G., and La Du, B.N.: II. Tyrosyluria resulting from inhibition of p-hydroxyphenylpyruvix acid oxidase in vitamin C-deficient guinea pigs.
J. Biol. Chem. 235, 2667, 1960

## Lebenslauf

Am 27. Dezember 1936 wurde ich, Dorothea Leupold, als erstes Kind des Bau-Ingenieurs Georg Leupold und seiner Ehefrau Grete, geb. Wollwinkel, in Ahlten/Hann. geboren. Nach der Volksschulzeit in Bad Gandersheim/Harz besuchte ich den humanistischen Zweig der Sophienschule in Hannover und legte dort 1957 die Reifeprüfung ab.

Nach einer zweijährigen Ausbildung als Apothekenpraktikantin begann ich in Frankfurt/Main mit dem Medizinstudium. Dort bestand ich im Herbst 1960 die Naturwissenschaftliche Vorprüfung und im Herbst 1962 die Naturwissenschaftliche Prüfung.

Mein klinisches Studium erfolgte ein Semester an der Universität Frankfurt/M., drei Semester an der Universität Basel und zwei Semester an der Universität Tübingen. Dort legte ich am 24. Januar 1966 das Staatsexamen ab.